



MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA) EN PACIENTES CON VIH. IMPACTO EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO VASCULAR

Memoria para la obtención del Grado de Doctor

Facultad de Medicina. Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

AUTORA: Ana Gómez Berrocal. *Licenciada en Medicina por la Universidad de Salamanca.*

DIRECTORA Carmen Suárez Fernández. *Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid. Vicedecana de Docencia Clínica de la Universidad Autónoma de Madrid.*

A mi padre y a Marcos

“El VIH es una herramienta para que la ciencia avance”

François Barré-Sinoussi. Investigadora. Premio Nobel de Medicina en 2008.

(París, 30 de julio de 1947)

**“Mira a la derecha y a la izquierda del tiempo
y que tu corazón aprenda a estar tranquilo”**

Federico García Lorca. Poeta. (Fuente Vaqueros, Granada, 5 de junio de 1898 -

Desconocido, Granada, 18 de agosto de 1936)

**“Si quieres hacer algo en la vida, no creas en la palabra imposible.
Nada hay imposible para una voluntad enérgica”**

Pío Baroja. Escritor y médico. (San Sebastián, 28 de diciembre de 1872 –

Madrid, 30 de octubre de 1956)

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes con VIH por su colaboración en el proyecto y por todo lo que me han enseñado.

A Jose María Galván, y a la suerte que lo puso en mi camino; su valor y su valía incalculable sustentan los cimientos de cualquier estructura, incluso en aquellos momentos en los que todo parece derrumbarse.

A mi madre, por la confianza y el amor incondicional.

A mi directora de tesis, Carmen Suárez, por sus siempre certeros consejos y su valioso apoyo, pero sobre todo porque su ejemplo de equilibrio, eficiencia y éxito profesional sirve y servirá de motor en mi trayectoria como médico.

A todos los médicos de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa, y en especial a los compañeros de Infecciosas – Ignacio de los Santos, Jesús Sanz, Cristina Sarriá, Ana Salas y Carmen Sáez – por todo lo que me han dado: oficio, conocimientos, cariño, oportunidades, entre otras muchas cosas.

A Jose Curbelo por compartir durante la travesía en el desierto su cantimplora; por las largas charlas sobre proyectos de investigación, sobre la vida y sobre otras cosas; además de por sus conocimientos y colaboración específica en la metodología de esta tesis.

A Lorena Vega por su experiencia, su tiempo, su oficio y su participación en el análisis de los datos. A Patricia Ibañez por su colaboración en el proyecto, su paciencia y su pericia como enfermera de riesgo vascular.

A todos los que han dejado de lado su tiempo en pos del que necesitaba para escribir esta tesis, especialmente a Pepe y Maricarmen.

A todos mis maestros y mis profesores, porque sin su dedicación y su amor a la docencia no hubiera sido posible optar a lo más alto de la formación académica.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 PRÓLOGO.....	17
1.2. MORTALIDAD EN LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN POR VIH	19
1.2.1. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y VIH: historia de la enfermedad.....	19
1.2.2. Reducción de la mortalidad gracias al Tratamiento Antirretroviral	22
1.2.3. Más mortalidad pese al Tratamiento Antirretroviral	24
1.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y VIH.....	26
1.3.1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con VIH.....	26
1.3.2. Antirretrovirales y riesgo cardiovascular	29
1.3.3. Factores de riesgo cardiovascular clásicos	33
1.3.4. Inflamación, alteración del sistema inmune y riesgo vascular.....	41
1.4. MANEJO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE VIH	43
1.4.1. Valoración del riesgo cardiovascular.....	43
1.4.2. Calculadoras de riesgo.....	44
1.4.3. Guías clínicas.....	46
1.4.4. Enfermedad vascular subclínica	47
1.4.5. Métodos diagnósticos de los factores de riesgo conocidos	48
2. JUSTIFICACION.....	57
3. HIPOTESIS	59
4. OBJETIVOS	63
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	63
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	63

5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
5.1. TIPO DE ESTUDIO, ENTORNO Y POBLACIÓN.	67
5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	68
5.3. RECOGIDA DE DATOS.....	70
5.4. PROCEDIMIENTOS	71
5.5. VARIABLES	74
5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	80
6. RESULTADOS	85
6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	85
6.2. DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN EN LA CONSULTA Y MEDIANTE LA MAPA	95
6.3. VALORACIÓN DEL RIESGO VASCULAR MEDIANTE LAS ESCALAS DE USO COMÚN Y POTENCIAL USO DE LA MAPA.....	101
6.4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA MAPA.....	107
7. DISCUSION.....	115
7.1. VALORACIONES GENERALES	115
7.2. EVALUACIÓN SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA INFORMACIÓN APORTADA POR LA MAPA	127
7.3. IMPACTO DE LA MAPA EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO VASCULAR.....	133
7.4. IMPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MAPA EN EL PRONÓSTICO.....	135
CONCLUSIONES.....	139
BIBLIOGRAFÍA.....	141

ABREVIATURAS

ABC	Abacavir
AIDS	Acquire immunodeficiency syndrome
Alb/cr	Cociente albúmina-cratinina
AMPA	AutoMonitoring of Arterial Pressure
ARA II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ART-CC	Antiretroviral Therapy <i>Cohort</i> Collaboration
CASCADE	Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe
CDC	Center of disease control
CT	Colesterol Total
D:A:D	Data collection on <i>Adverse</i> events of Anti-HIV Drugs
EACS	European AIDS Clinical Society
ECG	Electrocardiograma
ENoS	Enfermedades No sida
ETC	Emtricitabina
FAR	Fármacos antirretrovirales
FDA	Federal Drug Association
FG	Filtrado glomerular
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GeSIDA	Grupo Español para la Investigación del Sida
GIM	Grosor de la Íntima Media

HDL-col	High Density lipoprotein-Colesterol
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HR	Hazard Ratio
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HTAE	Hipertensión enmascarada
HTCA	Hipertensión Clínica Aislada
HTS	Hipertensión Sostenida
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de Confianza
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IIInt	Inhibidores de la Integrasa
IP	Inhibidores de la Proteasa
ITB	Indice Tobillo Brazo
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos
JAIDS	Journal of Acquire Immunodeficiency Syndrome
JAMA	Journal of the American Medical Association
LDL-col	Low density lipoprotein-Colesterol
LPV/R	Lopinavir potenciado con ritonavir
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

NEJM	New England Journal of Medicine
NT	Normotensión
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C reactiva
PLoS	Public Library of Science
PPAR γ	Peroxisoma proliferador activado gamma
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SMART	The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TDF	Tenofovir
TG	Triglicéridos
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
UDI	Usuarios de drogas intravenosas
VACS	Veteran Aging Cohort Study
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VOP	Velocidad de onda de pulso
WIHS	Women's Interagency HIV Study

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1 PRÓLOGO

En el documento emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012 y actualizado en 2014 se describen y analizan las causas de mortalidad a nivel mundial en la última década. Como causa de muerte más frecuente a nivel global se mantienen las enfermedades cardiovasculares. Todavía hoy, el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y las infecciones respiratorias encabezan el listado de las diez causas de muerte más frecuentes ¹.

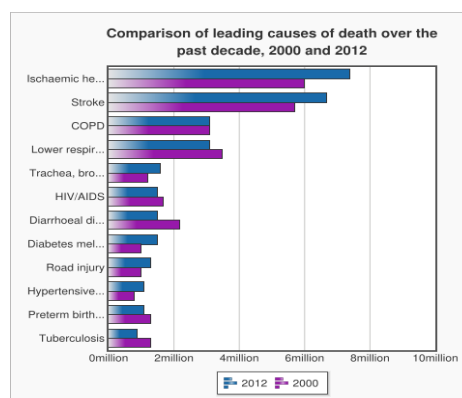


Gráfico 1. Principales causas de muerte. Comparativo entre dos décadas

Mientras que las dos primeras causas han incrementado en los últimos años y la suma de ambas alcanza los 14,1 millones de fallecimientos, la mortalidad atribuida a la infección por VIH desciende ligeramente de 1,7 millones de muertes en el año 2000 a 1,3 millones en el año 2012. Esta misma tendencia se observa en otras entidades infecciosas como la diarrea y la tuberculosis (*Gráfico 1*).

Este documento desglosa sus datos en función del desarrollo socioeconómico, evidenciando las diferencias en la posición de las enfermedades infecciosas en dicho ranking si se comparan los países subdesarrollados y los países en vías de desarrollo y desarrollados (*Gráfico 2*).

El incremento de la mortalidad a nivel mundial por causas no transmisibles ² se debe a múltiples factores, aunque sin duda la principal causa ha sido la adquisición de hábitos de vida no saludables. Las dietas hipercalóricas o no equilibradas, el sedentarismo y el consumo de tabaco constituyen los pilares principales en los que asienta la enfermedad cardiovascular. En el momento actual, los países en vías de desarrollo así como los estratos más bajos de los países desarrollados son los más susceptibles a

estos factores de riesgo. Las políticas de salud no han logrado hasta ahora, bien por ineficacia o por inexistencia, combatir la propagación de dichos hábitos insalubres de forma consistente ³.

Los planes de salud pública en el ámbito de las enfermedades infecciosas han tenido sin embargo un notable éxito. Este hecho se atribuye a la existencia de tratamientos eficaces y a la universalización del uso de los mismos alcanzada progresivamente en los últimos años. La infección por VIH se muestra como paradigma de los avances en salud pública, y desde hace dos décadas es considerada una enfermedad transmisible que se comporta como una entidad crónica gracias a la accesibilidad del tratamiento antirretroviral (TAR). En este sentido, otro documento publicado por la OMS revela qué porcentaje de los pacientes infectados por VIH tiene acceso a los antirretrovirales, siendo éste porcentaje inversamente proporcional a la mortalidad atribuible a la infección. Cierran el listado por países: Bhutan, República Democrática del Congo, Bolivia, Kirguistán y Sudán del Sur ⁴

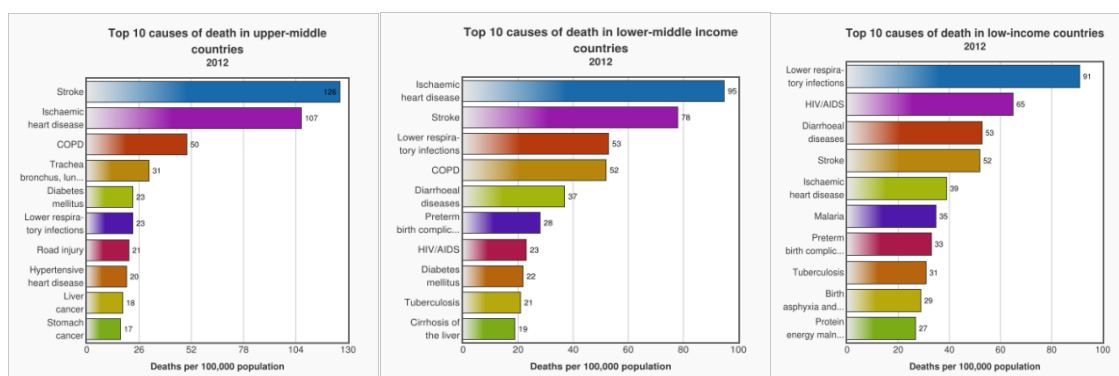


Gráfico 2. Distribución de las causas de muerte en los países desarrollados, en vías de desarrollo y subdesarrollados.

Podría pensarse que son fútiles las inversiones en el estudio de este campo, dado que la infección por VIH tiene un tratamiento eficaz y las muertes por SIDA son cada vez más excepcionales gracias al tratamiento antirretroviral (TAR). Sin embargo, la mortalidad y la morbilidad en los pacientes infectados continua siendo mayor que en los no infectados⁵. Este hecho es el que motiva que merezca la pena profundizar en el estudio de esta entidad y en las circunstancias que suponen para estos pacientes la pérdida de años de vida.

1.2. MORTALIDAD EN LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN POR VIH

1.2.1. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y VIH: historia de la enfermedad

En diciembre de 1981 un grupo de internistas neoyorquinos publicó en la revista *New England Journal of Medicine (NEJM)* un artículo original en el que se describían una serie de casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *Pneumocystis carinii*) en once pacientes jóvenes que compartían características epidemiológicas peculiares, puesto que todos ellos eran usuarios de drogas por vía parenteral, homosexuales o reunían ambas condiciones ⁶. En el artículo se mencionaba además la existencia de una marcada disminución en el número de linfocitos, hallada en todos los casos, y el desenlace fatal de la enfermedad que había sucedido en siete de los once pacientes. En aquel mismo número se publicaron otras series procedentes de distintos hospitales de grandes urbes estadounidenses que confirmaban la existencia de un estado de inmunodeficiencia celular en individuos previamente sanos que consistía en la aparición de infecciones por virus como citomegalovirus y herpesvirus, y/o por hongos como *Cándida* y *Pneumocystis carinii*. Además, se describía la presencia de lesiones cutáneas compatibles con sarcoma de Kaposi en varios hombres que tenían sexo con hombres (HSH). A lo largo de 1982 se sucedieron publicaciones similares en las revistas científicas de mayor relevancia de la época (*JAMA* y *The Lancet* entre otras) que no llevaron sino a constatar la existencia de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida que se manifestaba como una constelación de infecciones y tumores oportunistas que conducía al individuo afecto hacia la muerte en un breve periodo de tiempo. *The Center of Disease Control* (CDC), en Estados Unidos, recibió en los siguientes quince meses un total de 593 comunicaciones de casos de características similares y el 40% de los pacientes había fallecido por lo que publicó un documento en septiembre de 1982 en el que se acuñó el término de AIDS (Acquire ImmunoDeficiency Syndrome) y se describieron los factores de riesgo para el mismo claramente establecidos. Según dicho informe, el 75% de los pacientes reconocían relaciones previas homosexuales o bisexuales y en los casos en los que la orientación era heterosexual, el 60% eran usuarios de drogas intravenosas o padecían hemofilia A (6%) ⁷.

Simultáneamente, los laboratorios con equipos de investigación básica se afanaban en la búsqueda de la causa del AIDS, llamado en los países hispanohablantes SIDA, que estaba causando la muerte de un número cada vez más elevado de jóvenes en EEUU y Europa. Según los datos clínicos publicados, el marcador de inmunodeficiencia era el descenso de linfocitos CD4+; por otro lado, ya se conocía que los retrovirus HTLV-I y HTLV-II infectaban linfocitos CD4+ y se podían transmitir por vía sexual y parenteral. Tanto el National Institute of Health de Bethesda como el Instituto Pasteur de París iniciaron la búsqueda del HTLV en pacientes con SIDA sin conseguir resultados que confirmaran esta hipótesis. En mayo de 1983 la revista *Science* publicó los hallazgos más relevantes hasta el momento, en un mismo número, en el que se incluyeron las comunicaciones del grupo de Montaigner y también las de Gallo ^{8,9}. En enero de 1983, de una biopsia ganglionar de un joven homosexual con adenopatías se obtuvieron linfocitos que se cultivaron con IL-2 y suero humano anti-interferón. Después de 15 días encontraron retrotranscriptasa en el sobrenadante, lo que confirmaba la presencia de un retrovirus.

Entre 1983 y 1986 la denominación del virus fue ambivalente debido al conflicto mantenido entre los grupos de París y Baltimore, dificultando la estabilización del conocimiento con respecto al virus y la enfermedad. Finalmente se propuso el uso de un nuevo acrónimo para denominar al agente causal del sida: Human Immunodeficiency Virus ¹⁰, o VIH en español, que pronto se generalizó.

La publicación de casos y series de casos durante los años ochenta genera un importante volumen de información que permitió la descripción detallada del síndrome en sus particularidades, pero también en su curso clínico más habitual ¹¹. Esta información continúa vigente en el momento actual. La historia natural de la infección sin TAR se inicia con la primoinfección (asintomática o paucisintomática en la mayoría de los casos) y continúa con un periodo de normalidad o latencia clínica en el que subyace una depleción paulatina de los linfocitos T CD4+. Finalmente se desarrolla la etapa sintomática en la que aparecen infecciones oportunistas; esta última etapa es la que se conoce como sida, y se correlaciona con la caída profunda de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células (*Gráfico 3*).

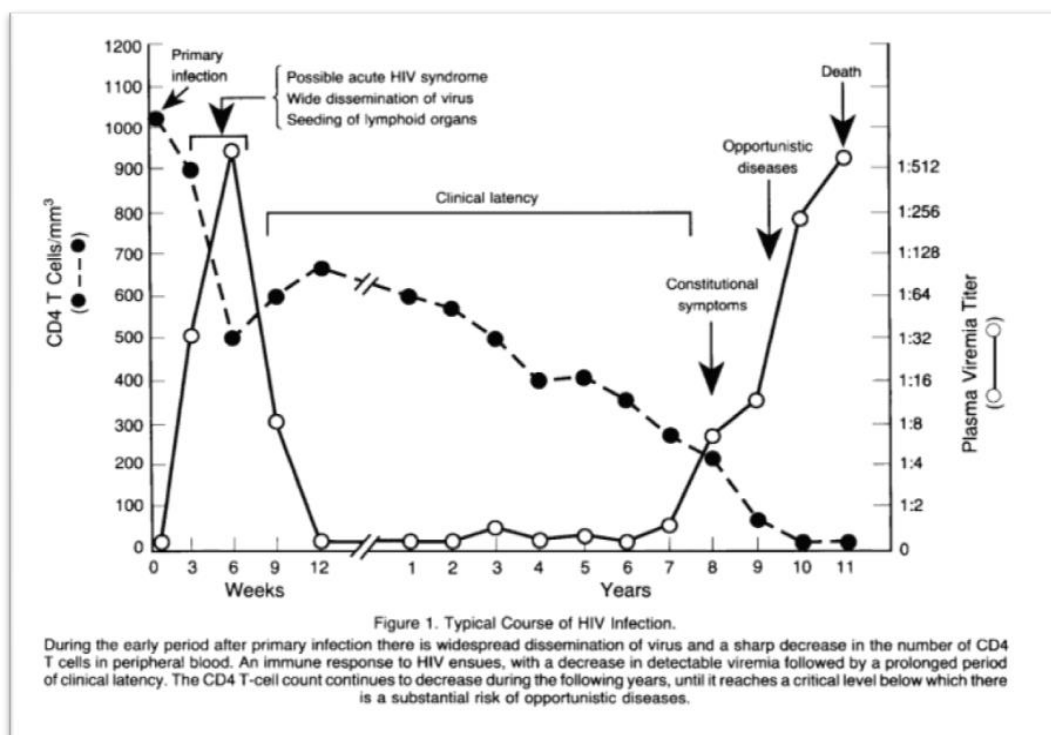


Gráfico 3. Tomado de Pantaleo et al. NEJM 1993 ¹¹.

Simultáneamente los laboratorios se afanaron en la búsqueda de fármacos que pudieran controlar la infección. Los primeros antirretrovirales que se usaron fueron los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) con buena actividad *in-vitro*. Zidovudina fue el primer fármaco ensayado que se aprobó por la *Food and Drug Administration* (FDA) en pacientes con sida ¹². Se emplearon posteriormente varias moléculas de esta familia en monoterapia primero y posteriormente en combinación, pero la toxicidad de estos fármacos hacía que su utilidad fuese cuestionable. Sin embargo, los casos de sida y las muertes asociadas crecían en la primera década de los noventa, por lo que se usaron todos los fármacos disponibles ante la ausencia de otras alternativas.

En el año 1996 la FDA aprueba el uso de Ritonavir®, un antirretroviral de una nueva familia de fármacos, los inhibidores de la proteasa (IP). Este hecho supondrá un hito en la historia de la enfermedad. Separa dos fases bien diferenciadas de la historia de la enfermedad, ya que el empleo de estos fármacos en combinación con los ITIAN inhibe la replicación del virus de forma sostenida, detiene la depleción progresiva de linfocitos T CD4+, y disminuye la morbilidad y la mortalidad ¹³. Desde entonces, se han

desarrollado varios tipos de moléculas con actividad antirretroviral; además de los ITIAN y los IP se han empleado con éxito los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (ITIAN), los inhibidores de la fusión y del correceptor, y los inhibidores de la integrasa (IInt). Las guías de los diferentes países han ido cambiando, estableciendo la indicación de tratar a los pacientes con la combinación de dos ITIAN y un IP o bien dos ITIAN y un ITINN, o más recientemente, dos ITIAN y un IInt ¹⁴.

1.2.2. Reducción de la mortalidad gracias al Tratamiento Antirretroviral

El tratamiento antirretroviral, especialmente desde la aparición de los IP, ha producido una disminución de la mortalidad en los individuos con infección por VIH en comparación con el periodo previo (*Gráfico 4*). Diferentes artículos describen este fenómeno contrastado a través del análisis de las grandes cohortes en seguimiento durante la época previa al TAR, y que fueron reanalizadas después. En la revista NEJM, Palella *et al.* ^{15,16} publicaron los datos de la cohorte *HIV OutpatientStudy* (HOPS), con pacientes incluidos entre los años 1994 y 1997 con más de 100 CD4+, demostrando que la mortalidad descendió de 29,4 muertes/100 personas-año en 1995 a 8,8 muertes/100 personas-año a mediados de 1997, con reducción específica de todos los eventos-sida (neumonía por neumocistis, retinitis por citomegalovirus y *Mycobacterium avium complex*).

Las tasas han continuado descendiendo drásticamente desde la introducción del TAR a lo largo de la segunda mitad de la década de los noventa, y aún más con la universalización de su uso a lo largo de los primeros años del siglo XXI. Valgan de ejemplo los datos de esta misma cohorte, todavía con 6945 individuos en seguimiento en el año 2006, donde se observa un descenso de la mortalidad de 7 muertes/100 personas-año en 1996 a 1,3 muertes/100 personas-año en 2004. La mediana de edad en el momento de la muerte pasó de 39 a 49 años, y la mortalidad ocurrió más frecuentemente en personas de raza negra, usuarios de drogas intravenosas (UDI) y en aquéllos con seguro de salud público ¹⁶.

Adicionalmente y según los datos más recientes, estas tasas de mortalidad han decrecido aún más. En un estudio que comparó la mortalidad en Canadá en la última década (2001-2012), dividiéndola en dos periodos (hasta 2006 y después 2006), se comprobó que la mortalidad disminuyó en el primer periodo de 3,88 muertes por 100 personas-año a 2,15 muertes por 100 personas-año en el último periodo ¹⁷. Similares resultados se encontraron en la población en TAR financiado por el sistema público en China, con reducciones del 30% comparando el inicio y el final de la primera década del siglo XXI ¹⁸. Podría postularse que esto ha sucedido como consecuencia de dos factores destacables. En primer lugar, la implementación de un mejor manejo clínico, auspiciado por las guías clínicas que han recogido y actualizado la evidencia disponible de forma mucho más precisa, y en segundo lugar el desarrollo y perfeccionamiento de las moléculas que han propiciado la utilización de nuevos fármacos antirretrovirales (FAR). El tratamiento precoz y para todos los pacientes ¹⁹, independientemente del número de linfocitos CD4+ y de la situación clínica, es el aspecto más relevante que recogen las guías clínicas de los países desarrollados en sus recientes actualizaciones ^{14,20,21}. En cuanto a la aparición de nuevos antirretrovirales, destaca la irrupción de la familia de los Inhibidores de la Integrasa, que aportan con respecto a los fármacos existentes previamente suficiente robustez frente al desarrollo de mutaciones y una mejor posología, además de excepcionalmente pocos efectos secundarios, lo que implica una mejor adherencia y tolerancia. Todas estas características han conducido consecuentemente a un aumento en la eficacia del tratamiento y por ende a un descenso en la mortalidad.

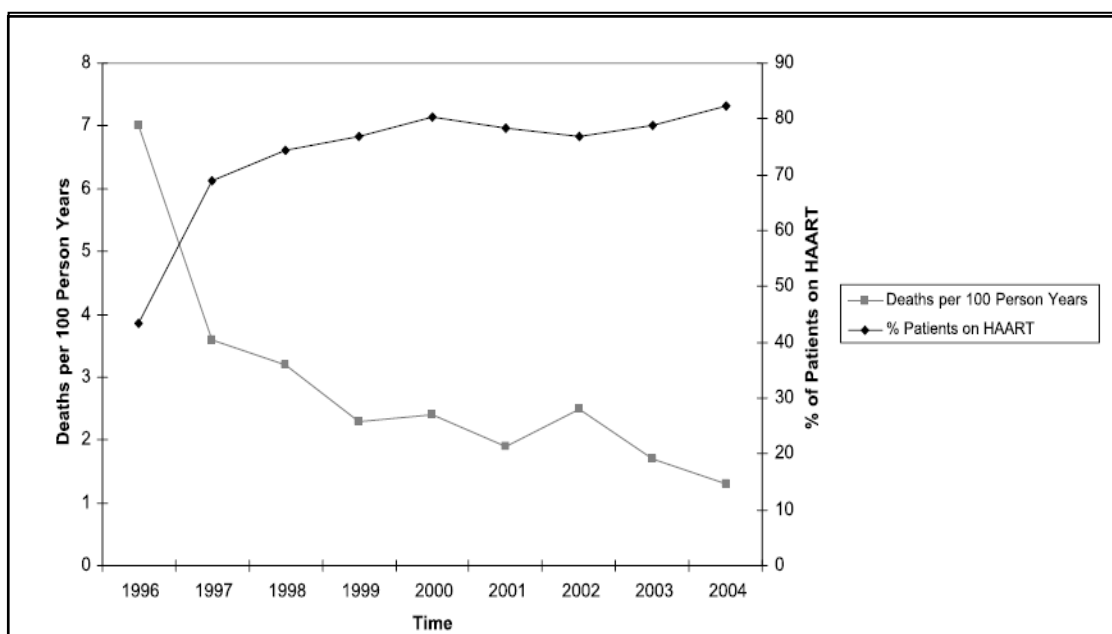


Gráfico 4. Mortalidad y uso de TAR a lo largo del tiempo. Palella *et al.*, JAIDS 2006 ¹⁶

1.2.3. Más mortalidad pese al Tratamiento Antirretroviral

A pesar del descenso drástico de la mortalidad al final de los años noventa gracias al tratamiento antirretroviral de gran actividad, la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con infección respecto a los no infectados continúa siendo mayor.

En un estudio publicado en JAMA en 2008, se comparó la mortalidad de la cohorte *Concerted Action on Sero Conversion to AIDS and Death in Europe* (CASCADE) con la población general, ajustado por edad, sexo y país; en el que se encontró un exceso de mortalidad en el último periodo analizado (2004-2006) de 6,1 por 1000 habitantes ²², si bien es verdad que este efecto desaparecía en los pacientes que tenían una historia de infección menor a 5 años de evolución.

Otro estudio más reciente de la cohorte nacional danesa reveló que los pacientes con infección por VIH de más de 50 años tuvieron un ratio de mortalidad aumentados con respecto a la población general. Estas ratios fueron menores a medida que se incrementaba la edad: 3,8 (3.1-4.7) para 50-55 años y 1,6 (1.0-2.6) para 75-80 años. Además, en el subgrupo de pacientes en tratamiento antirretroviral con buen

cumplimiento y sin comorbilidades se mantuvieron elevados hasta 1,7 (1,2-2,3) veces con respecto a los pares no infectados ²³.

¿Pero cuáles son las causas por las que persiste aumentada la mortalidad pese al control del virus y de la reducción de los casos de sida? La comunidad científica se planteó profundizar al respecto en los años subsiguientes. En el año 2006, los datos de la cohorte HOPS comenzaron a arrojar luz respecto a las causas por las que se mantiene elevada la mortalidad en los pacientes VIH frente a la población general pese al drástico descenso de los casos de sida. Las enfermedades hepáticas, las enfermedades pulmonares, las neoplasias no sida y los eventos cardiovasculares son las principales causas de muerte en la época del TAR en esta cohorte. Además, relaciona estas muertes por causas no-sida con la exposición al tratamiento antirretroviral ¹⁶.

En la cohorte Eurosida, en seguimiento desde el año 1994, el porcentaje de eventos sida y no-sida fue similar; después de seguirlos hasta abril de 2009, de los 12.844 pacientes que fueron incluidos, 1025 tuvieron algún evento sida y 1058 presentaron algún evento no-sida. Tanto las enfermedades relacionadas con sida como las no-sida se asociaron con recuentos de linfocitos CD4+ más bajos (excepto los eventos cardiovasculares) y estadio C al diagnóstico. El riesgo de muerte después de un evento sida o no-sida se multiplicaba por 4 y 7 veces respectivamente ²⁴.

La tesis generada de que la propia exposición al TAR era el origen de alguna de las entidades que constituían el grupo de eventos no-sida (ENoS) se generalizó en los primeros años del siglo XXI, fundamentalmente en el caso de los eventos relacionados con la enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica y equivalentes). Sin embargo el estudio etiológico de la enfermedad cardiovascular resultó mucho más complejo una vez tratado en profundidad.

1.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y VIH

1.3.1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con VIH

Coincidiendo temporalmente con el uso de los primeros inhibidores de la proteasa aparecieron en pacientes jóvenes episodios no esperados de infarto agudo de miocardio. Del mismo modo, estos eventos parecían independientes del efecto ya descrito de los inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo lipídico y en la inducción del síndrome metabólico ²⁵. La cohorte ART-CC, en un seguimiento realizado hasta el año 2006, estimó que el 8% de los pacientes fallecieron a causa de un evento cardiovascular (40% IAM y 18% Ictus) ²⁶.

Table 3. Frequencies of Specific Causes of Death in the 1597 Patients Who Died, with Crude Incidence Rates per 1000 Person-Years of Follow-up

Cause of death	No (%) of patients ^a (n = 1597)	Incidence rate (95% CI) per 1000 years
AIDS		
All	792 (49.6)	5.12 (4.78–5.49)
Nonspecified AIDS	190 (11.9)	1.23 (1.07–1.42)
AIDS infection	366 (22.9)	2.37 (2.14–2.62)
AIDS malignancy	236 (14.8)	1.52 (1.34–1.73)
Non-AIDS malignancy	189 (11.8)	1.22 (1.06–1.41)
Non-AIDS infection	131 (8.2)	0.85 (0.71–1.01)
CVD^b		
All	126 (7.9)	0.81 (0.68–0.97)
MI/IHD	51 (3.2)	0.33 (0.25–0.43)
Stroke	23 (1.4)	0.15 (0.10–0.22)
Other heart disease	52 (3.3)	0.34 (0.26–0.44)
Violence^c		
All	124 (7.8)	0.80 (0.67–0.96)
Suicide	48 (3.0)	0.31 (0.23–0.41)
Substance abuse	42 (2.6)	0.41 (0.32–0.52)
Other violent death	34 (2.1)	0.22 (0.16–0.31)
Liver related		
All	113 (7.1)	0.73 (0.61–0.88)
Hepatitis related	63 (3.9)	0.41 (0.32–0.52)
Other liver related	50 (3.1)	0.32 (0.25–0.43)
Respiratory disease	25 (1.6)	0.16 (0.11–0.24)
Renal failure	24 (1.5)	0.16 (0.10–0.23)
Other causes with n < 20	73 (4.6)	0.47 (0.38–0.59)

NOTE. CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; MI/IHD, myocardial infarction/ ischemic heart disease.

^a 39,272 patients with 154,667 years of follow-up.

^b CVD includes MI/IHD, stroke, heart failure/unspecified, and other heart disease.

^c Violence includes homicide, accident, suicide, and substance abuse, as well as ill-defined violent deaths.

Gráfico 5. Antirretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART). CID 2010 ²⁶

Triant *et al.* ²⁷ realizaron un trabajo analizando específicamente este dato, en una cohorte de infectados por el VIH, comparándola con una equivalente de pacientes no infectados, encontrando un riesgo relativo de IAM de 1,75 (IC 95%:1,51-2,02), ajustado por edad, sexo, raza y factores de riesgo cardiovascular. Todos los factores de riesgo cardiovascular fueron más prevalentes en la población de infectados. En el análisis estratificado por sexo se objetivó un aumento de riesgo para mujeres estadísticamente significativo, pero no para hombres. Llama la atención que el nivel de tabaquismo en el grupo de mujeres infectadas era diferente del de no infectadas, lo que supone una diferencia clínica relevante y estadísticamente significativa. Sin embargo, este factor no se incluyó en el análisis multivariante general.

Otro análisis llevado a cabo sobre la cohorte francesa HIV-ARNS-CO4 ²⁸, similar en aspectos raciales y culturales a la española, observó un aumento de los eventos cardiovasculares, con una tasa de aumento estandarizada de 1,5 (CI 95%: 1,3-1,7), aunque los ratios con respecto la población general fueron menores que en los países anglosajones. En ulteriores publicaciones referentes a esta cohorte matizaron los subgrupos en los que se encontraba más prevalencia, relacionándose con factores dependientes de la alteración inmunológica causada por el virus.

Ninguna de estos análisis comparando poblaciones de pacientes VIH con la población general incluyó apareamientos ni análisis específicos para control de factores confusores, como el tabaquismo. Sin embargo en el año 2013 se publicó un artículo en JAMA Intern Med firmado por Freiberg *et al.* ²⁹ en el que merece la pena profundizar, ya que trabajaba sobre una población de infectados y no infectados que comparten factores de riesgo clásicos y comportamientos similares, incluyendo el uso de drogas ilícitas como la cocaína. El estudio se basa en la cohorte de veteranos VACS-VC, en seguimiento desde 2003 a 2009, excluyendo a pacientes que hubieran tenido previamente eventos cardiovasculares; 82.456 pacientes en total, de los cuales 27.350 eran individuos infectados por VIH. Los factores de riesgo cardiovascular fueron similares, salvo el tabaquismo. Cabe destacar que la puntuación media en el Score de Framingham fue de 6, tanto para el grupo de infectados como el de no infectados.

En el análisis estratificado por edad, en todos los estratos existe una mayor tasa de incidencia como se ve en el gráfico ([Gráfico 6](#)). Además después de ajustar el modelo por raza, sexo, comorbilidades, uso de sustancias ilícitas y Framingham, hay un HR global de 1,39 (IC95% 1.17-1,66). La anecdótica representación del sexo femenino fue la limitación más llamativa en este trabajo.

Rates of AMI by HIV Status and Age Group^a

Status	Age Group,y						
	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Uninfected							
No. of participants	1175	6783	21 866	19 805	4209	1120	148
No. of AMI events	0	10	164	218	66	36	14
AMI rates per 1000 person-years (95% CI)	...	0.3 (0.2-0.6)	1.5 (1.3-1.7)	2.2 (1.9-2.5)	3.3 (2.6-4.2)	6.7 (4.8-9.2)	21.5 (12.7-36.4)
HIV Infected							
No. of participants	725	3848	10 575	9342	2065	557	56
No. of AMI events	0	13	105	171	46	25	3
AMI rates per 1000 person-years (95% CI)	...	0.7 (0.4-1.2)	2.0 (1.6-2.4)	3.9 (3.3-4.5)	5.0 (3.8-6.7)	10.0 (6.7-14.7)	13.5 (4.3-42.0)
Incidence rate ratio (95% CI)	...	2.19 (0.89-5.58)	1.34 (1.04-1.72)	1.80 (1.47-2.21)	1.53 (1.03-2.26)	1.50 (0.86-2.57)	0.63 (0.12-2.25)

Abbreviations: AMI, acute myocardial infarction; HIV, human immunodeficiency virus.

^a An ellipsis indicates that a rate was not calculated because there were 0 events.

Gráfico 6. Freiberg MS. JAMA Intern Med, 2013 ²⁹

En cuanto al riesgo de ictus, con un análisis muy similar ajustado por factores de riesgo cardiovascular y otros confusores, y sobre la misma cohorte VACS-VC pero con la peculiaridad de que excluyen a las mujeres infectadas, Sico *et al.* ³⁰ publicaron en el año 2016 en Neurology los siguientes resultados: con una mediana de seguimiento de 5,9 años y 76.835 individuos, se produjeron 910 eventos en total, de los cuales el 37,4% fueron en el grupo de pacientes infectados. El HR ajustado fue de 1,25 (IC 95% 1,01-1,36).

En un estudio casos y controles (222 vs 503 pacientes) pareados de una población en Malawi con diagnóstico de ictus, se encontró una fuerte asociación con la infección por VIH, además de con hipertensión arterial (el 22% de todos los casos fue de origen hemorrágico) ³¹. En este trabajo no se especifica de forma clara si en alguno de los casos subyacía algún proceso infeccioso que favoreciera la aparición de cambios isquémicos.

1.3.2. Antirretrovirales y riesgo cardiovascular

Dado que existe un exceso de morbilidad relacionada con la enfermedad vascular en los pacientes infectados por el VIH, y que este hecho coincidió temporalmente con la aparición del TARGA, se fraguó la hipótesis de que existía una conexión directa entre el uso de antirretrovirales y los eventos cardiovasculares.

La publicación que más controversias ha causado a este respecto fue la referente a los datos obtenidos a partir de “The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study” publicada en NEJM en el año 2003 ³², que relacionaba la exposición a cualquier tratamiento antirretroviral con el infarto agudo de miocardio, con un RR de 1,26 (IC 95% 1,12-1,31), si bien no se tuvo en cuenta factores como el tiempo desde el diagnóstico o el estatus inmunológico en el momento del evento, ni factores como la edad o el tabaquismo, que fueron factores independientemente asociados al riesgo de IAM. Sobre estos mismos datos, posteriormente se analizó a qué grupo de antirretrovirales podría atribuirse el exceso de morbilidad cardiovascular, encontrando que la exposición a los inhibidores de la proteasa, así como el hecho de haber tomado Abacavir (ABC), un ITIAN, suponía un aumento del riesgo ³³.

Un metanálisis sistemático de 27 trabajos de calidad ³⁴, con datos de cohortes y que fue publicado en 2013 en *PLoS One* parecía refrendar los resultados de la cohorte D:A:D, incidiendo en que la exposición reciente tanto a ABC como a IP, tenían un peso específico como factor de riesgo de evento vascular según los métodos estadísticos usados.

Sin embargo, la experiencia obtenida con la suspensión controlada del TAR que se llevó a cabo en el ensayo “The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy” (SMART), condujo a un aumento de morbimortalidad por todas las causas incluida la cardiovascular (*Grafico 7*) ³⁵. Tal y como se ha tratado en apartados anteriores, el hecho de que el retraso en el tratamiento antirretroviral produzca una disminución drástica de la morbilidad y la mortalidad pese a su potencial toxicidad, da lugar a la controversia sobre la seguridad de su empleo. Por otra parte, los fármacos antirretrovirales no han demostrado ser causa directa de enfermedades vasculares ni se ha observado cambios en marcadores clínicos, ni biológicos ³⁶, ni de daño

endotelial ³⁷ que pudieran preceder al evento. Las alteraciones metabólicas serán analizadas en otro apartado.

Table 2. Primary and Major Secondary End Points.*

End Point	Drug Conservation Group (N=2720)		Viral Suppression Group (N=2752)		Hazard Ratio for Drug Conservation Group vs. Viral Suppression Group (95% CI)	P Value
	No. of Participants with Event	Event Rate (per 100 Person-Yr)	No. of Participants with Event	Event Rate (per 100 Person-Yr)		
Primary end point	120	3.3	47	1.3	2.6 (1.9–3.7)	<0.001
Death from any cause	55	1.5	30	0.8	1.8 (1.2–2.9)	0.007
Opportunistic disease						
Serious	13	0.4	2	0.1	6.6 (1.5–29.1)	0.01
Nonserious	63	1.7	18	0.5	3.6 (2.1–6.1)	<0.001
Major cardiovascular, renal, or hepatic disease	65	1.8	39	1.1	1.7 (1.1–2.5)	0.009
Fatal or nonfatal cardio- vascular disease	48	1.3	31	0.8	1.6 (1.0–2.5)	0.05
Fatal or nonfatal renal disease	9	0.2	2	0.1	4.5 (1.0–20.9)	0.05
Fatal or nonfatal liver disease	10	0.3	7	0.2	1.4 (0.6–3.8)	0.46
Grade 4 event	173	5.0	148	4.2	1.2 (1.0–1.5)	0.13
Grade 4 event or death from any cause	205	5.9	164	4.7	1.3 (1.0–1.6)	0.03

* Numbers of individual events of each type do not sum to the total number because some participants had more than one event. End-point definitions are listed in the Supplementary Appendix. Grade 4 events were determined on the basis of toxicity grades developed by the Division of AIDS of the NIAID. CI denotes confidence interval.

Gráfico 7. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. NEJM 2006 ³⁵

1.3.2.1. Inhibidores de la Proteasa y Riesgo Vascular

Fue tras el inicio de los tratamientos con inhibidores de la proteasa cuando la comunidad científica percibió un incremento de casos de infarto agudo de miocardio.

Como se comentó anteriormente, según los datos de la cohorte D:A:D, la exposición a inhibidores de la proteasa de primera y segunda generación se asoció con eventos cardiovasculares. Concretamente se evaluó el riesgo de exposición con IP frente a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos con un OR cruda de 2,35 (95% IC, 1,92-2,87). Entre los pacientes que tuvieron eventos cardiovasculares que estaban en tratamiento con IP, se encontró que tenían mayor edad, mayor tiempo de exposición, mayores alteraciones del perfil lipídico y lipodistrofia.

En un estudio realizado por Klein *et al.* ³⁸ no encontraron claramente asociación de los IP con mayores tasas de ingreso por infarto agudo de miocardio, siendo similares antes y después de la exposición a dichos fármacos. *Gráfico 8.*

Study group	Age-adjusted rate (per 1000 person-years)	95% Confidence interval
All HIV-positive cases ^b	6.5 ^d	(4.7–8.3)
No PI exposure	6.2	(3.5–8.9)
PI exposure	6.7	(4.4–9.1)
No ART exposure	5.7	(2.1–9.3)
ART exposure	6.8	(4.7–8.8)
HIV-negative controls ^c	3.8 ^d	(3.5–4.1)

^a Adjusted to 1990 United States population.
^b Men, age 35–64, known HIV-positive.
^c Men, age 35–64, not diagnosed HIV-positive.
^d Difference between HIV and non-HIV rates is significant ($p = .003$).
 CHD, coronary heart disease (ICD-9 410-414); PI, protease inhibitor, ART, antiretroviral therapy.

Gráfico 8. Klein D. JAIDS, 2002 ³⁸

En un metaanálisis publicado en CID en 2003 se confirmaron estos datos. Además, lo que se constató claramente fue la alteración del perfil lipídico en los pacientes expuestos a inhibidores de la proteasa de primera generación, predominando la elevación de los triglicéridos en el 90% de los estudios, del colesterol total en el 79% de los estudios y del colesterol LDL en el 100% de los estudios que analizaron estas variables ³⁹.

Las moléculas de esta familia comercializadas recientemente mantienen esta tendencia, pero en menor medida que los primeros IP; este hecho está directamente relacionado con una menor interferencia en el metabolismo lipídico, como se desarrolla en el apartado Dislipemia.

1.3.2.2. Abacavir y Riesgo Vascular

Los datos arrojados por el estudio D:A:D han dado lugar a extensas discusiones científicas con respecto al uso de ABC y el riesgo de padecer infarto de miocardio.

Mientras que dicha publicación pudo causar un cambio en el comportamiento prescriptor de muchos médicos, en un metaanálisis que incluyó los ensayos clínicos en los que se usó ABC no encontraron que la exposición a este fármaco se relacionase con la aparición de eventos cardiovasculares ⁴⁰; sin embargo existen limitaciones importantes en este estudio: por una parte la tasa de eventos fue muy baja (16 en expuestos y 11 en no expuestos), la población que se incluyó procedía de ensayos clínicos y no es estrictamente comparable con la población general (menor edad, mejor perfil de factores de riesgo vascular, pacientes en estadios clínicos poco avanzados, cifras de CD4 conservadas, etc); y por último, no había comparación con la pareja de ITIAN Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y Emtricitabina (ETC), del que la combinación ABC/lamivudina es directo competidor sino con otros ITIAN con perfiles de toxicidad poco favorables.

En la cohorte suiza se utilizaron métodos alternativos para medir el efecto de ABC incluyendo la variación durante el tiempo de los factores de riesgo vascular (cambios en la presión arterial o en los niveles basales de glucosa), además de estudiar el posible efecto de la insuficiencia renal ⁴¹. Concluyeron, comparando varios modelos, que la exposición reciente (de 0 a 6 meses) a ABC - pero no la acumulada- producía un incremento del riesgo de 1,50 (IC 95%: 1,12-2). Este efecto lo consideraron atribuible a la inflamación aguda tras la exposición al fármaco.

Sin embargo, este supuesta acción proinflamatorio de ABC no ha sido demostrada claramente; un análisis retrospectivo de las cohortes Women's Interagency HIV Study (WIHS) y Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) no encontró variaciones en biomarcadores inflamatorios (D-dímero, IL-6) si se comparaban antes y después del uso de ABC. Ambas moléculas se redujeron tras el empleo de cualquier antirretroviral que lograra controlar la carga viral. También se analizó la proteína C reactiva y en este caso sí se produjo un aumento tras el uso de ABC en la cohorte WIHS (formada exclusivamente por mujeres) pero no en la MACS, aunque los autores atribuyeron

estas diferencias a otros factores aparte del sexo que diferenciaban a ambas cohortes, como por ejemplo la coinfección por VHC o la menor cifra de CD4 en el grupo de WIHS ⁴².

Un grupo español de la Universidad de Valencia persigue desde hace tiempo la explicación a este fenómeno. En junio de 2016 Esplugues *et al.* ⁴³ lograron publicar en la revista AIDS su teoría basada en el efecto del fármaco sobre la vía de señalización intracelular dependiente de purinas. Abacavir alteraría la señalización en los leucocitos, lo que conduciría a una disminución de la velocidad a través del vaso y un aumento en el “rolling” y la adhesión en el endotelio - demostrado tanto *in-vitro* como *in-vivo* - relacionado directamente con las concentraciones de ABC.

La publicación más reciente con respecto al uso de ABC y la enfermedad vascular, repite la metodología estadística de la cohorte suiza sobre otra cohorte clásica en el seguimiento de pacientes VIH, la del *Kaiser Permanente* en California, con seguimiento desde 1998 a 2011, concluyendo que el riesgo de evento isquémico (IAM o ictus) en el grupo expuesto a ABC era de hasta dos veces más, e independiente de la función renal ⁴⁴.

1.3.3. Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Aunque el efecto de los antirretrovirales es de gran importancia en el manejo clínico del paciente infectado por el VIH, no cabe duda de que la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo clásicos es fundamental para mejorar el pronóstico vital de estos pacientes.

En todos los estudios citados en esta tesis doctoral, el grupo que sufrió eventos cardiovasculares tenía un riesgo global pre-evento mayor, dependiente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

La inflamación crónica puede alterar el metabolismo lipídico, algunos de los fármacos antirretrovirales producen cambios metabólicos que dan lugar a hipercolesterolemia y en algunos casos a hipertensión o diabetes, y por último, parte de la población con

infección por VIH comparte unos hábitos de vida poco saludables de los cuales el paradigma es el tabaquismo, sin olvidar el consumo de estupefacientes, el sedentarismo y la alimentación poco equilibrada.

El conocimiento de los factores de riesgo clásico y su tratamiento no ha sido relevante durante muchos años para los clínicos que trataban pacientes con VIH, y esto ha supuesto un deterioro de la calidad asistencial. La valoración del riesgo cardiovascular global es mejor que el tratamiento por separado de cada uno de ellos, por lo que el clínico que atiende a pacientes con infección por VIH debe tener un conocimiento específico al respecto, lo que probablemente incidiría positivamente en la reducción de eventos.

1.3.3.1. Dislipemia y Síndrome Metabólico.

Se conoce que la persistencia de la inflamación y la infección producen alteración en el metabolismo de los lípidos a semejanza de lo que ocurre en otras entidades en las que el sistema inmune se encuentra persistentemente activado ⁴⁵. Estas alteraciones son las asociadas al síndrome metabólico. La prevalencia aumentada de esta entidad en los pacientes con VIH se ha constatado en diversos estudios. Además, algunas familias de antirretrovirales producen alteraciones en las rutas que controlan el metabolismo de los lípidos. En algunos casos, factores genéticos determinan dichas alteraciones, al igual que en la población general ⁴⁶. Por último, otros factores como el consumo excesivo de grasas en la dieta, con bajo consumo de las insaturadas o polinsaturadas, produciría alteraciones en el perfil lipídico asociadas con un mayor riesgo vascular ⁴⁷.

En estas alteraciones genéricas relacionadas con las enfermedades crónicas, como el lupus eritematoso sistémico o la psoriasis, se incluyen aumento de los triglicéridos (TG), disminución del colesterol de alta densidad (HDL-col) y aumento del colesterol de baja densidad (LDL-col), sobre todo en los casos avanzados de infección en pacientes sin tratamiento.

Por otra parte, la influencia de los fármacos se ha constatado en diversos estudios. En un metanálisis publicado en el año 2015, que incluía 51 estudios observacionales, se

comprobó que los pacientes expuestos a tratamiento antirretroviral frente a pacientes *naïve*, tenían cifras más altas de colesterol total, de LDL-col y de TG, con medias que se incrementaban en 29,4 mg/dL, 14,9 mg/dL y 46,8 mg/dL respectivamente ⁴⁸.

Sin embargo, no todos los antirretrovirales tienen efecto sobre el metabolismo de los lípidos. En un análisis llevado a cabo sobre los pacientes pertenecientes a la cohorte de la D:A:D, se observó que aquéllos que tomaban IP tenían niveles más altos de colesterol total, de TG y de cociente CT/HDL-col que los que estaban tomando ITINN; a su vez, los pacientes en tratamiento con efavirenz tenían un cociente mayor que los que recibían nevirapina ⁴⁹.

También los ITIAN como la estavudina pueden producir esteatohepatitis, pancreatitis y elevación de los triglicéridos séricos.

El efavirenz, de la familia de los ITINN también produce hipertrigliceridemia y aumento del colesterol total con incrementos de HDL-col, y esto ocurre con mucha mayor frecuencia que nevirapina y otros no análogos de desarrollo más reciente como la etravirina y la rilpivirina. Esta última droga parece tener además un efecto hipolipemiante intrínseco. En un trabajo publicado en el año 2016 sobre una población africana, se relacionó la toxicidad de efavirenz sobre el metabolismo de los lípidos y glucosa con la concentración plasmática del mismo, encontrándose que existía una relación directa en la elevación de colesterol total, HDL-col y LDL-col pero no TG, y que a su vez ocurría en pacientes con fenotipo CYP2B6 metabolizadores lentos. Desafortunadamente, no se conoce el mecanismo directo por el que suceden estas alteraciones ⁵⁰.

Pero son los IP los fármacos que con mayor fuerza se han asociado a alteraciones en el metabolismo de los lípidos, por mecanismos no del todo conocidos. Las hipótesis con mayor aceptación se basan en la interferencia de estos fármacos sobre dos moléculas que presentan homología con la región catalítica de la proteasa del VIH tipo 1: la proteína citoplasmática ligadora de ácido retinoico tipo 1 (CRAB-1) y el receptor de lipoproteínas de baja densidad tipo 1 (LRPL-1). Normalmente, CRAB-1 liga el ácido retinoico y lo presenta al citocromo P-450 o CYP3A, transformándolo en ácido-9-cys-retinoico, el cuál se une al receptor retinol-X-peroxisoma proliferador activado gamma

(RXP-PPAR γ), que es capaz de estimular la diferenciación de los adipocitos y disminuir su apoptosis. Las moléculas inhibidoras de la proteasa, inhiben la presentación del ácido retinoico al citocromo, lo que produce un descenso de la activación del RXP-PPAR γ , y por consiguiente una disminución de los adipocitos periféricos que da lugar a una disminución de la capacidad de almacenaje y a un aumento de los lípidos en sangre. La disminución de PPAR γ se ha relacionado con la obesidad central y la resistencia a la insulina. La otra molécula implicada, el LRPL-1 se une a la protein-lipasa formando el complejo LRPL-PL, que se encarga de enclavar los ácidos grasos desde los triglicéridos a los adipocitos, con lo que los inhibidores de la proteasa, interfiriendo en este fenómeno, producirían un aumento en sangre periférica de ácidos grasos libres que se unirían a las proteínas transportadoras LDL-col y VLDL-col ⁵¹.

Los inhibidores de la integrasa como elvitegravir, pero sobre todo raltegravir y dolutegravir presentan un menor impacto sobre el metabolismo de los lípidos. Recientemente, con la intención de establecer cuál de entre las combinaciones recomendadas en las guías internacionales sería la más benevolente con el metabolismo lipídico, se analizaron los datos combinados de los estudios SPRING, SINGLE y FLAMINGO, encontrándose que dolutegravir tuvo un menor impacto sobre los niveles de lípidos en suero cuando se comparó en los ensayos clínicos y a 48 semanas con efavirenz, raltegravir y darunavir/ritonavir ⁵².

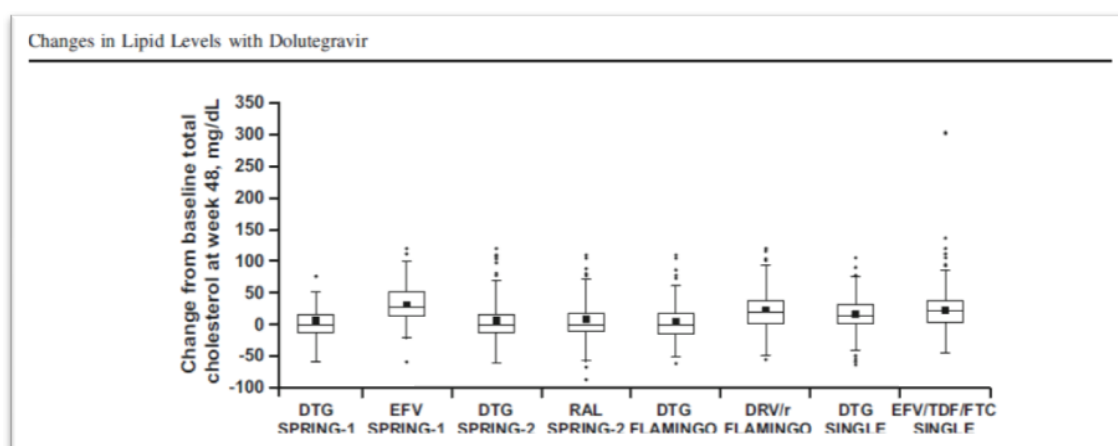


Gráfico 9. Quercia R. Clin Drug Investig. Mar 2015. Cambios en los lípidos en los ensayos realizados con Dolutegravir en los ensayos clínicos SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO ⁵².

Por todo esto, la hipercolesterolemia (tanto global como la de fracción LDL-col) además de la hipertrigliceridemia, se erigen como una de las comorbilidades más frecuentemente halladas en los pacientes infectados por el VIH.

En un análisis realizado sobre la cohorte española CoRIS en el año 2012, la prevalencia de colesterol total elevado (>200 mg/dl) fue del 27,8% y de HDL-col disminuido (<40 mg/dL) fue del 36,1%. La presencia de alteraciones en el perfil lipídico fue más frecuente en pacientes con diagnóstico VIH de más de 5 años, en tratamiento antirretroviral activo, con carga viral suprimida y con CD4 <350 células/ μ L. Estas características se ajustan a las circunstancias que guiaban el tratamiento antirretroviral en el año 2012, por lo que pacientes más jóvenes, recientemente diagnosticados y con menor deterioro inmunológico no recibían tratamiento antirretroviral. En este trabajo se analizó la influencia del tipo de fármaco antirretroviral sobre el perfil lipídico, encontrando mayor alteración en pacientes con altas dosis de ritonavir y en tratamiento con ITINN, pero no con los IP potenciados con 100 mg de ritonavir, si bien no se recogió el uso de hipolipemiantes en esta cohorte, lo que podría interferir en este dato ⁵³.

Sirva como comparación la población general española: según un análisis realizado recientemente sobre un estudio poblacional, el 37% de mujeres y el 40% de hombres de todas las edades tendría algún tipo de dislipemia ⁵⁴.

El impacto de la hipercolesterolemia es distinto en función de la fecha de publicación de los diferentes estudios (debido a la evolución de los FAR) y de la localización geográfica de los mismos ya que los hábitos de vida son un pilar fundamental en el desarrollo de las dislipidemias ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Prevalencia de hipercolesterolemia en diferentes estudios de cohortes de pacientes infectados por VIH.

Cohorte	País	% Col-Total Elevado (>200 mg/dL)	% Ldl-Col Elevado (> 130 mg/dL)	Año Publicación
Lang <i>et al.</i> ²⁸	Francia	59,0	60,3	2002
Friis-Møller <i>et al.</i> ³²	Multicéntrico	21,0	ND	2003
Jericó <i>et al.</i> ⁵⁵	España	13,7	ND	2006
Triant <i>et al.</i> ²⁷	EEUU	23,3	ND	2009
Masiá <i>et al.</i> ⁵³	España	27,8	ND	2012
Asiki <i>et al.</i> ⁵⁶	Uganda	6,0	5,2	2016
ND: No hay datos; EEUU: Estados Unidos				

1.3.3.2. Diabetes

El riesgo de diabetes en la población con VIH se ha relacionado con la existencia de lipodistrofia y síndrome metabólico en el contexto del uso de análogos de la timidina y de los primeros inhibidores de la proteasa. En el momento actual, el riesgo atribuible a los factores enumerados anteriormente es prácticamente imperceptible puesto que el uso de esos antirretrovirales se ha visto superado por otros de mejor perfil metabólico. Sin embargo se prevé que en los próximos años pueda ocurrir un aumento de estas cifras en relación con el envejecimiento progresivo de la población infectada ⁵⁷.

En comparación con la población general, la prevalencia de diabetes en nuestro país ha sido inferior en los pacientes infectados. En la población general en España se coloca en torno al 13% mientras que en el análisis sobre la CoRIS realizado por Masiá *et al.* ⁵³ fue de 2,8%, aunque la población general tiene más edad que la población infectada por VIH y esto conlleva a una interpretación sesgada de los datos.

Teniendo en cuenta este sesgo, se realizó un análisis de incidencia en una cohorte apareada por edad y sexo en Carolina del Sur, hallándose que la incidencia de diabetes mellitus era inferior en los pacientes infectados que en los no infectados (13,2 vs 11,4 por 1000 personas/año) ⁵⁸.

Sobre la cohorte D:A:D se realizó un estudio sobre la incidencia de diabetes ⁵⁹, que con una mediana de seguimiento de 5,2 años fue 4,2 por 1000 personas/año; en el modelo multivariante, la aparición de diabetes mellitus se asoció con un incremento del peso, de triglicéridos, de glucosa basal por encima de 100 mg/dL, de mayor edad en intervalos de 5 años, y de incremento de CD4, además de lipodistrofia. No se encontró un riesgo independiente asociado al uso de inhibidores de la proteasa ni a análogos de la timidina.

En un estudio en Italia realizado por el grupo de Milán, encuentran una tasa de diabetes dos veces mayor que en la población general ⁶⁰. En otras cohortes europeas, como la danesa, no existe tal asociación ⁶¹.

Pese a no tener una asociación causal, la coexistencia de ambas patologías, si se produce, puede ser tremendamente deletérea para el paciente que las padece ya que los efectos sobre el endotelio y órganos como el riñón ⁶² o el sistema nervioso ⁶³ son exponenciales más que aditivos.

1.3.3.3. Tabaquismo

El hábito tabáquico constituye sin duda el mayor de los factores de riesgo vascular existentes, tanto por su potencia como por su “penetrancia” en la población infectada por el VIH, y se asocia de forma individual y consistente al riesgo de tener cualquier evento vascular.

La prevalencia del hábito tabáquico en la población con VIH se estima en un 47% en la cohorte CoRIS representando a la población española, y es similar para otras cohortes ⁵³. La diferencia con respecto a la población general ha hecho que durante años se considerara que era el uso del tabaco - con o sin otras sustancias con efecto vasoactivo - el responsable del aumento de eventos vasculares en pacientes infectados.

Actualmente se postula que el efecto del tabaco en los pacientes infectados por el VIH produce mayor daño vascular que en los no VIH. En un estudio de cohortes se observó

la presencia de placas de ateroma coronarias medidas por Tomografía Axial Computarizada (TAC) más extensas y más calcificadas ante la misma exposición al tabaco en los pacientes infectados ⁶⁴. Del mismo modo, se ha observado un efecto deletéreo relacionado con el tabaquismo en alteraciones sobre íntima media carotídea ⁶⁵.

La fuerza que ejerce el tabaco en el riesgo vascular es tal, que existen estudios donde se le atribuye la precipitación de eventos clínicos en los pacientes infectados. Así, en la cohorte danesa ⁶¹, en los pacientes no fumadores no existía un aumento del riesgo con respecto a la población no infectada (RR 1,01, IC 95%: 0,41-2,54), sin embargo en los pacientes fumadores sí: el RR era de 2,83 (IC 95% 1,71-4,7), mayor que en pacientes fumadores pero no infectados. En contraposición, Freiberg *et al.* en su artículo publicado en JAMA ²⁹ sí encontró que el riesgo de IAM era mayor independientemente del hábito tabáquico en la cohorte de veteranos.

1.3.3.4. Hipertensión arterial

De todos los factores de riesgo clásicos que se han postulado como alterados en los pacientes VIH, la hipertensión ha sido uno de los más controvertidos, con opiniones muy dispares en la literatura científica. Como con otros factores de riesgo cardiovascular, por su relación temporal, se relacionó con la lipodistrofia y en el contexto de la aparición de síndrome metabólico asociado al TAR ⁶⁶. Sin embargo, en las grandes cohortes no existía un aumento claro de HTA con respecto a la población general, ni diferencias significativas relativas al uso de fármacos antirretrovirales.

En los diferentes artículos se han hallado diferentes cifras, estimando la prevalencia de forma muy heterogénea.

Tabla 2. Prevalencia de hipertensión arterial en pacientes VIH según distintos autores.

Estudio	Prevalencia	Edad media (años)	Año de publicación
D:A:D ³²	7,2%	39	2003
Jericó <i>et al.</i> ⁵⁵	13%†	42	2005
Baekken <i>et al.</i> ⁶⁷	31,7%†	36,4 - 45,4	2008
Triant <i>et al.</i> ²⁷	21,2%‡	39*	2009
Masiá M <i>et al.</i> ⁵³	9,4%	40	2012
De Socio <i>et al.</i> ⁶⁸	29,3%	47	2014
*Estimación en mediana. † Sin diferencias sobre el grupo control ‡ En un subgrupo de pacientes con evento cardiovascular establecido.			

En un metaanálisis publicado recientemente que incluyó 39 estudios con un total de 44.903 pacientes, se constata que los pacientes expuestos a TAR tienen cifras mayores de presión arterial sistólica y diastólica con respecto a los no expuestos ⁶⁹. El hecho de que el tratamiento antirretroviral impacte sobre el desarrollo de la hipertensión no tiene una explicación patogénica plausible ni se ha podido constatar aislando factores confusores.

En las últimas revisiones publicadas sobre este tema, hay una tendencia a encontrar un aumento de la prevalencia de HTA, que probablemente sea directamente proporcional al envejecimiento de las cohortes. En un artículo publicado recientemente por Okeke *et al.* ⁷⁰ se hace referencia a este hecho calculando la incidencia en una cohorte seguida desde 1996, con cambio en la incidencia de 1,68 casos por 100 pacientes-año en 1996 a 5,35 casos en 2013.

1.3.4. Inflamación, alteración del sistema inmune y riesgo vascular

Una vez que se admite que el exceso de riesgo en los pacientes con VIH no es explicable únicamente con los factores de riesgo cardiovascular clásicos ni con la influencia del tratamiento antirretroviral, la relación entre inflamación, disregulación inmune y riesgo vascular se ha intentado comprobar en múltiples ámbitos y en diferentes escenarios. Impulsan esta hipótesis los modelos que se habían establecido

previamente con otras patologías de base inflamatoria como el lupus eritematoso sistémico ⁷¹.

Son muchos los trabajos publicados que muestran la diferencia en los niveles plasmáticos de diversos marcadores implicados en la inflamación en los pacientes infectados con respecto a los no infectados; un amplio espectro de moléculas se han postulado como mediadores directos entre la infección por VIH y los eventos no-sida. Algunos ejemplos son proteína C reactiva, Interleukina 6, TNF-alfa, o D-dímero ⁷². Diferencias en marcadores celulares de poblaciones linfoides también revelan comportamientos distintos en los pacientes con infección por VIH. Por poner un ejemplo, el receptor CD38/HLA-DR, marcador de activación sobre todo en linfocitos T aunque también en linfocitos B y *Natural Killer*, se encuentra sobreexpresado en todas las fases de la infección ⁷³. La intensidad de esta activación se ha relacionado con la probabilidad de progresión a sida ⁷⁴ y con el descenso de CD4, de forma independiente a la carga viral.

Algunos estudios realizados sobre población general han detectado un incremento en los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes más ancianos y que a su vez se han encontrado en los pacientes infectados. Por esta razón se ha considerado que los pacientes con VIH sufren, debido a un mecanismo dependiente de su estado proinflamatorio, enfermedades que en la población general se producen en edades más avanzadas. Es por esto que en los últimos años se ha difundido la idea de que en los pacientes con VIH existe un envejecimiento precoz. No obstante, según las últimas teorías el mecanismo parece más complejo y no es exactamente superponible a la senescencia ⁷⁵.

En cuanto a las causas que participan en la disregulación inmune, se han postulado varias. Ejemplos de estas teorías fisiopatogénicas son la presencia de replicación activa del virus en los reservorios pese al tratamiento antirretroviral, la aumentada translocación bacteriana o la disregulación de la microbiota intestinal ⁷⁶. Todas estas situaciones podrían contribuir al mantenimiento de la activación celular que ocurre durante la infección, incluso en pacientes con la carga viral suprimida por el TAR ⁷⁷.

1.4. MANEJO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE VIH

De forma relativamente reciente se ha prestado atención al diagnóstico y tratamiento preciso como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular por parte de los médicos que tratan VIH. La inclusión de estas medidas en las consultas de infecciosas podría tener un gran impacto en la salud de estos pacientes.

1.4.1. Valoración del riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular tiene un origen multifactorial condicionada por la presencia del virus y su impacto sobre el sistema inmune, de la toxicidad derivada de los antirretrovirales, de factores genéticos y de los hábitos de vida no saludables.

El manejo del riesgo vascular requiere conocer bien la influencia de cada uno de estos factores sobre el riesgo global, y conocer que el manejo debe ser integral: la presencia de más de un factor impacta con más fuerza que la existencia de uno aislado, convirtiendo a los pacientes con VIH en tratamiento en pacientes con riesgo aumentado, en los que la adquisición de otros factores pudiera incrementar exponencialmente la probabilidad de sufrir un evento vascular.

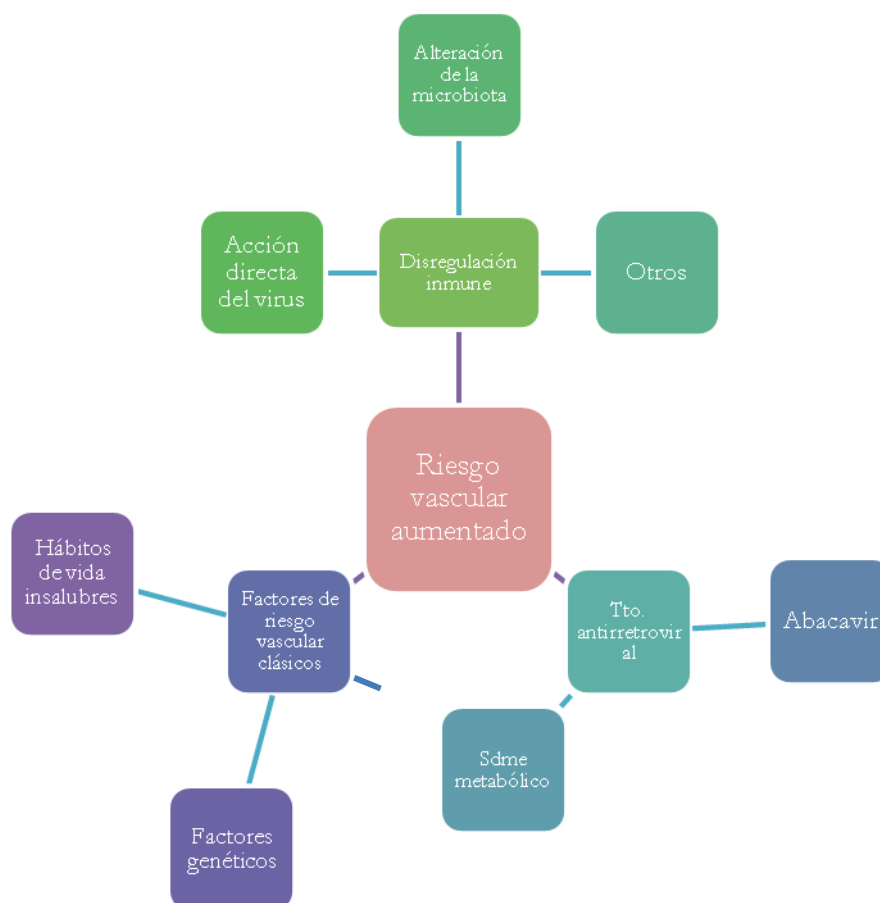


Gráfico 10. Factores implicados en el riesgo vascular en los pacientes con VIH.

1.4.2. Calculadoras de riesgo

Como ayuda a los clínicos en la evaluación del riesgo vascular en la población general, se utilizan herramientas tipo calculadoras y tablas, validadas en población general en distintos países, que permiten clasificar al sujeto en función de la probabilidad que tiene de sufrir una complicación cardiovascular en un periodo determinado de tiempo.

Existen numerosas herramientas de este tipo, si bien no todas están validadas en los pacientes con infección por VIH. La mayoría de estas tablas parten de grandes cohortes en las que se calculó el riesgo de sufrir un evento vascular en función de unos factores de riesgo conocidos. Dado que estas calculadoras se basan en cohortes procedentes de diferentes lugares, y que los factores genéticos y hábitos de vida son distintos en función de la región a la que pertenezcan los individuos (siendo estos dos últimos factores piezas clave en el desarrollo de la enfermedad vascular) lo más adecuado sería

obtener una tabla o ecuación de riesgo adecuada a la población a la que pertenece el individuo que va a ser valorado.

De las tablas y ecuaciones más utilizadas a nivel global destacan la de Framingham de Wilson *et al.* ⁷⁸ y la de la American College of Cardiology/American Heart Association Pooled Cohort equations (PCEs) ⁷⁹ realizadas sobre población americana de EE.UU, y las tablas SCORE ⁸⁰ que se realizaron sobre cohortes europeas y son las más recomendadas para estratificar riesgo en esta población, aunque existen otras, como por ejemplo en España, las tablas Regicor, obtenidas de la adaptación y validación en una cohorte española la ecuación de Framingham ⁸¹.

En los pacientes con VIH se ha encontrado que la ecuación de Framingham predice mejor el desarrollo de eventos vasculares que otras herramientas ⁸²; a pesar de esto, el número de eventos que se predice es inferior al que sucede en algunas cohortes mientras que es inferior en otras ⁸³. El exceso de riesgo se atribuyó al uso de TAR, por lo que también se ha propuesto el uso de una herramienta surgida de la cohorte D:A:D en la que se incluyen como modificadores del riesgo las exposiciones a antirretrovirales como el ABC e inhibidores de la proteasa ⁸⁴.

En el ámbito local, y siguiendo el modelo empleado por el estudio Regicor, se ha elaborado la tabla COMVIHCOR. No obstante, esta tabla se llevó a cabo con una cohorte retrospectiva restringida a un solo centro (Hospital del Mar de Barcelona) y estaría pendiente de validar con una de mayor tamaño y carácter prospectivo, ya que la población incluida en el registro podría no tener las mismas características clínicas que la de una cohorte de ámbito nacional ⁸⁵.

1.4.3. Guías clínicas

En 2014, el Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) a través del comité de expertos del Plan Nacional contra el sida, junto con el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) elaboró un documento de consenso para el tratamiento de las alteraciones metabólicas y por ende del riesgo vascular asociado a las mismas, con similares recomendaciones a otras de entorno global, cuya actualización se publicó en enero de 2017 ⁸⁶.

La sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) había publicado previamente en 2013 protocolos de riesgo vascular donde se dan herramientas para que el clínico manejara con mayor facilidad el riesgo vascular, resumiendo la potencia e indicación de los fármacos utilizados así como las potenciales interacciones con los antirretrovirales. Además en estos protocolos se proponían cambios en el tratamiento que pudieran mejorar el perfil lipídico ⁸⁷.

En las últimas recomendaciones de la European AIDS Clinical Society (EACS) se recomendó evaluar el riesgo basándose en la calculadora Framingham o bien en la herramienta usada en la región geográfica a la que se va a aplicar. Del mismo modo, se sugería tratar la diabetes según los estándares internacionales, y la hipertensión para mantener cifras inferiores a 140/90 mmHg, especialmente en los pacientes de alto riesgo. En cuanto al uso de hipolipemiantes solamente recomendó su uso en prevención primaria para pacientes con riesgo de evento cardiovascular estimado superior al 20% o diabetes mellitus tipo 2. En estos pacientes, si son mayores de 50 años, hizo la recomendación de valorar el tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis bajas (75-150 mg). Así mismo, recomienda evitar el uso de ITIAN timidínicos y abacavir, e IPs como LPV/r ²¹.

En otro ámbito, desde la European Society of Cardiology/European Society of Atherosclerosis, ESC/EAS del año 2016 se clasificó a estos pacientes como de muy alto riesgo, es decir, se recomendaba tratamiento con objetivos de LDL-col inferiores a 100 mg/dL ⁸⁸.

1.4.4. Enfermedad vascular subclínica

Dado que las tablas que estiman el riesgo vascular basándose en factores de riesgo clásicos pueden ser poco precisas en ciertos contextos como lo es el de la infección por VIH, se está extendiendo progresivamente el uso de herramientas para medir la enfermedad vascular subclínica mediante diferentes técnicas mínimamente invasivas. La ecografía vascular se ha usado en el territorio de la carótida para medir el grosor de la íntima media y la presencia de placas de ateroma ⁸⁹ y de forma más reciente se está usando en el territorio femoral donde aporta resultados mejores ⁹⁰. La estimación de la rigidez de la aorta mediante la medida de la velocidad de onda de pulso y el índice de aumento también son indicativos de daño vascular. Asimismo la presencia de placas de ateroma en los grandes vasos reflejaría enfermedad vascular establecida y mayor probabilidad de evento, lo mismo que el aumento de la íntima media. Sin embargo, estas estimaciones no serían capaces de mejorar de forma significativa las predicciones de riesgo aplicadas a la población general, ya que en los pacientes con VIH el grosor de íntima media es mayor que en los controles apareados y su implementación está más limitada ⁹¹. Similares resultados hay con el índice tobillo-brazo (ITB). El TAC de arterias coronarias, como medida del calcio coronario (score de calcio), es otra herramienta para intentar cuantificar la extensión y grado de la enfermedad coronaria. Se ha empleado en pacientes con VIH, encontrándose unas mayores puntuaciones de calcio coronario que en la población general ⁹². En cuanto a la lesión de órgano diana secundaria a la presencia de hipertensión, a nivel cardiaco se emplea el ECG o el ecocardiograma para objetivar la presencia de hipertrofia ventricular⁹³. Además el filtrado glomerular y/o la presencia de microalbuminuria son indicadores potentes de daño vascular en la población general, aunque su uso en VIH no está tan difundido en la valoración del riesgo. Esto se debe probablemente a la posibilidad de interferencia en los resultados de otros factores como el uso de tenofovir u otros fármacos con impacto sobre la función renal. Sin embargo, se estima que la presencia de microalbuminuria en los pacientes con VIH debido a cualquier causa excluyendo diabetes, se encuentra en torno al 14%, hasta dos veces mayor que en la población general ⁹⁴.

1.4.5. Métodos diagnósticos de los factores de riesgo conocidos

Dado el interés que suscita el hallar la forma de diagnosticar con una sensibilidad adecuada el riesgo vascular, preferentemente previo al establecimiento de la enfermedad vascular subclínica, se han propuesto dos estrategias: o bien la búsqueda de marcadores de riesgo intermedios o indirectos cuantificables, o bien la mejora en los métodos diagnósticos de los factores de riesgo ya conocidos. Así, se ha postulado el uso de marcadores analíticos subrogados que pudieran tener una mejor capacidad diagnóstica del riesgo vascular y la implementación de mecanismos diagnósticos más eficaces de los factores de riesgo conocidos. Como ejemplos de la primera tendencia, cabe resaltar el interés por la búsqueda de moléculas que permitieran objetivar presencia de inflamación como el fibrinógeno o la PCR ultrasensible (elevada en patologías que asociaban riesgo vascular – ver capítulo *Inflamación, alteración del sistema inmune y riesgo vascular*) – o la detección de moléculas aterogénicas no objetivadas con las determinaciones rutinarias. En el ámbito de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, la medición de ApoA1 y ApoB100 o de partículas LDL pequeñas y densas se postulan como marcadores de riesgo más sensibles que la LDL ⁹⁵; del mismo modo que el índice HOMA, o la determinación de la hemoglobina A1C, para mejorar el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

En cuanto a la medida de la presión arterial, pese al esfuerzo realizado en estandarizar el diagnóstico mediante la toma de presión arterial en la consulta, se continúa sin ofrecer toda la sensibilidad y especificidad deseada, contribuyendo a la sobrestimación en muchos pacientes, y a la inversa. El hecho de que este diagnóstico se realice con una medida puntual, que sea dependiente de las circunstancias clínicas y emocionales del paciente, con diferentes aparatos de medida, por parte de diferentes proveedores de salud, hace que existe una enorme variabilidad en el diagnóstico.

1.4.5.1 Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Debido a la dificultad relativa al diagnóstico de la hipertensión arterial, se han propuesto otros métodos alternativos a la toma de presión arterial en la consulta. La presión arterial automedida por el individuo, idealmente en su domicilio (AMPA) ha resultado útil en discriminar los sujetos con hipertensión establecida de los que

presentaban hipertensión clínica aislada, entre otras ventajas. Aunque la información que aporta tiene sus limitaciones ya que precisa un correcto entrenamiento del individuo, es necesario el uso de dispositivos para la medida de la presión arterial correctamente calibrados y homologados, puede permitir falsear los resultados, y no aporta datos con respecto a otros momentos distintos al de la medida⁹⁶. En los últimos años, se está generalizando el uso de la monitorización arterial ambulatoria de la presión arterial (MAPA) como herramienta útil para el diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes con hipertensión arterial. Desde una perspectiva histórica, la monitorización ambulatoria de la presión arterial comienza a utilizarse en los años 70, inspirándose en la fiabilidad que aportaban los dispositivos intraarteriales de medida de la presión arterial, pero eludiendo el carácter invasivo de los mismos.

La MAPA consigue mayor precisión en el diagnóstico de la hipertensión arterial porque aporta varias medidas y porque dichas medidas proceden del entorno habitual del paciente, lo que evita el medio sanitario y la reacción de alerta que se produce en el mismo. Por otra parte, la MAPA revela información sobre el patrón circadiano, es decir la presión arterial durante el periodo de sueño o descanso. Con estas características, mediante la interpretación de un registro adecuado de presión arterial ambulatoria se puede obtener información detallada sobre la presión arterial del paciente, pudiendo describir si el individuo presenta reacción “de bata blanca” (hipertensión clínicamente aislada), o hipertensión “enmascarada” (hipertensión ambulatoria aislada); así mismo permite diagnosticar hipertensión nocturna, además de patrones circadianos de la presión arterial patológicos en los que la presión arterial no descienda, descienda en exceso o aumente durante las horas de reposo o sueño (“non-dipper”, “extreme dipper” o “riser”, respectivamente) y su particular relación con el pronóstico. Por último, y como dato más relevante, la MAPA para el diagnóstico de la hipertensión presenta una mayor relación con la lesión de órgano diana que la presión arterial medida en la consulta⁹⁷.

En la [Tabla 3](#) pueden verse las indicaciones de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial.

Tabla 3. Indicaciones clínicas de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial. Modificado de “European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring” O’Brien et al. J Hypertension 2013.

Indicaciones de la MAPA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Identificación del fenómeno de bata blanca (Hipertensión Clínica Aislada) 2. Identificación de hipertensión enmascarada (Hipertensión Ambulatoria Aislada) 3. Identificar patrones anormales durante el registro de 24 horas 4. Manejo de la hipertensión en el anciano 5. Manejo de la hipertensión en niños y adolescentes 6. Manejo de la hipertensión en embarazadas 7. Manejo de la hipertensión en pacientes con alto riesgo vascular 8. Manejo de la hipertensión en pacientes con Enfermedad de Parkinson 9. Identificar hipotensión ambulatoria 10. Manejo de la hipertensión arterial de causa endocrinológica

No obstante, de lo que aporta la monitorización ambulatoria 24 horas no son todas las ventajas. Entre los inconvenientes cabe destacar el coste económico de los dispositivos y el personal especializado que los maneja, la insuficiente disponibilidad que restringe su uso a las unidades de referencia de hipertensión, la dificultad que puede entrañar el uso del manguito de presión en los pacientes más obesos, y la pobre tolerancia de algunos individuos al funcionamiento del dispositivo, especialmente durante la noche⁹⁸. Además el registro de 24 horas puede ser insuficiente para valorar la situación clínica global del individuo.

1.4.5.2 Monitorización ambulatoria de la presión arterial y riesgo vascular

El uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial ha permitido mejorar el diagnóstico de la hipertensión porque es capaz de identificar sujetos con “reacción de alerta”, también llamado “fenómeno de bata blanca”, en los cuales el pronóstico

desde el punto de vista de la enfermedad vascular es mejor que el de los pacientes con hipertensión sostenida (hipertensión en la medida de la consulta y en la monitorización ambulatoria de 24 horas). Además también ha permitido identificar los pacientes con el fenómeno inverso, es decir, aquéllos con hipertensión en la medida ambulatoria que fueron normotensos en la medida de la consulta y en los cuales el pronóstico es peor que en los pacientes normotensos. Estas circunstancias se ejemplifican en un estudio publicado en 2005 sobre una cohorte de 1332 sujetos de Ohasama (Japón) a los que se le realizó una monitorización ambulatoria de la presión arterial además de una medida en la consulta, de modo que les clasificó en cuatro grupos: normotensos, con hipertensión clínica aislada o hipertensión de bata blanca, con hipertensión ambulatoria aislada o hipertensión enmascarada y con hipertensión sostenida, y se les siguió durante una media de 10 años para comparar el número de eventos totales y vasculares en los cuatro grupos. Tal y como se ve en el [Gráfico 11](#), la mortalidad cardiovascular combinada con el riesgo de ictus se gradúa de manera que el riesgo es menor para los pacientes con HTCA y mayor para los que tienen HTAE y aún mayor para los que tenían HTS⁹⁹.

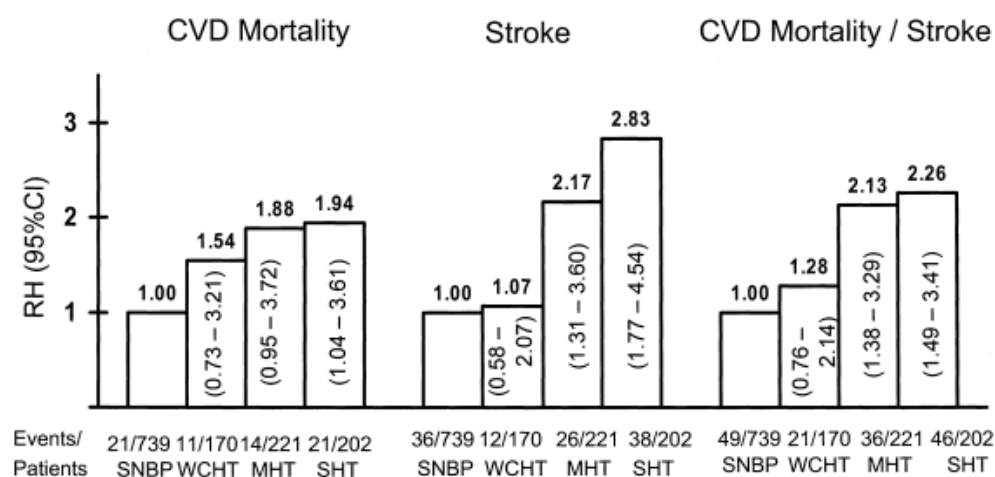


Gráfico 11. Prognosis of “Masked” Hypertension and “White-Coat” Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring : 10-Year Follow-Up From the Ohasama Study. Tomado de Ohkubo T. et al. J Am Coll Cardiol, 2005⁹⁹

Dicho de otro modo, el uso de la monitorización de la presión arterial 24 horas predice mejor que la presión tomada en la consulta la aparición de eventos vasculares. El

estudio IDACO que analizó la presión arterial mediante monitorización ambulatoria 24 horas en 8230 individuos procedentes de diferentes cohortes no solo demuestra la asociación entre la HTAE con la probabilidad de sufrir un evento vascular, así como la menor asociación con la probabilidad de sufrir eventos de la HTCA, sino que ratifica el valor de los umbrales diagnósticos para la MAPA. Así, la MAPA patológica tiene valor pronóstico si la presión arterial en el resumen de 24 horas es mayor o igual de 130/80 mmHg, la diurna mayor o igual de 135/85 mmHg y la nocturna mayor o igual a 120/70 independientemente si se considera un valor o una combinación de los mismos tal y como muestra el gráfico 12; sin embargo, para considerar a los individuos de verdadero bajo riesgo por HTCA, debe existir un registro de 24 horas con todos los parámetros por debajo del umbral¹⁰⁰.

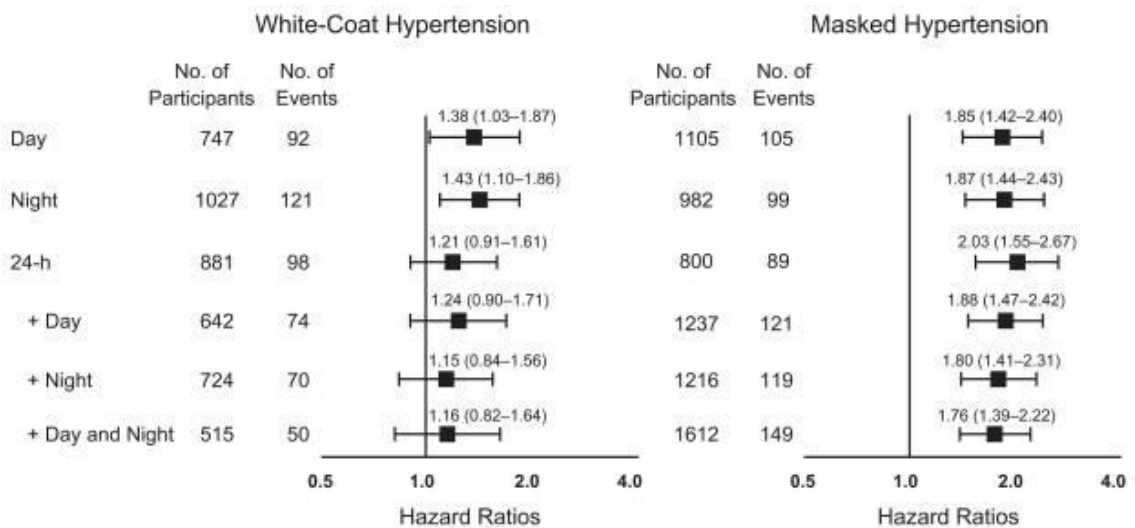


Gráfico 12. Riesgo de eventos en función del resultado de la MAPA en hipertensión clínica aislada (White Coat Hypertension) y en Hipertensión Enmascarada (Masked Hypertension), en función de los diferentes criterios diagnósticos. Extraído de Asayama et al. *Hypertension* 2014 ¹⁰⁰

Además la HTAE se ha relacionado con otros marcadores de daño subclínico, como la hipertrofia ventricular¹⁰¹, la velocidad de onda de pulso (VOP), la microalbuminuria o el deterioro de la función renal ¹⁰². Según se muestra en el Gráfico 13, en un estudio sobre una cohorte de 3020 pacientes en EE.UU. con una mediana de seguimiento de 9 años, tanto HTAE como HTCA se asociaron con valores significativamente mayores de VOP, cistatina-C, y ratio albúmina/creatinina en orina. En este estudio además se vio un riesgo aumentado de eventos vasculares mayores de HTCA y HTAE en comparación

con los pacientes normotensos (HR: 2.09; 95% IC: 1.05 a 4.15) y HR: 2,03; IC 95%: 1,36 to 3,03, respectivamente.)

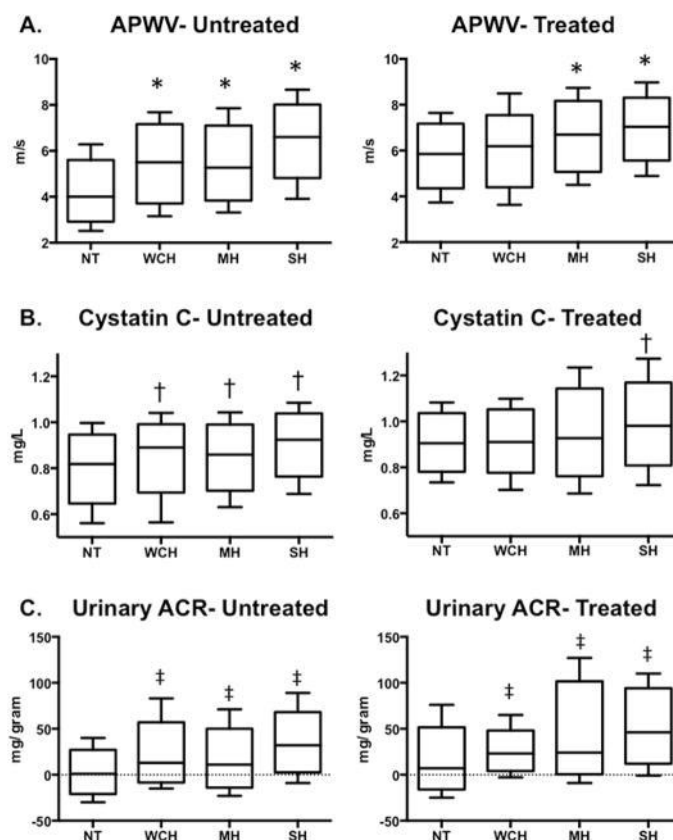


Gráfico 13. Asociación de diferentes marcadores de lesión vascular subclínica comparando normotensión (NT), hipertensión clínica aislada (WCH), hipertensión enmascarada (MH) e hipertensión sostenida (SH) Extraído de Tientcheu et al *J Am Coll Cardiol*, 2015 ¹⁰².

Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente, la monitorización ambulatoria de la presión arterial consigue determinar el patrón circadiano de la misma, encontrándose que situaciones distintas al descenso adecuado de la presión arterial durante la noche –patrón “dipper”-, definido como descenso >10% de la presión arterial durante el día, están asociadas a lesión de órgano diana, particularmente referido al corazón: mayor hipertrofia ventricular, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio, además de estar relacionado con el riesgo de ictus, aparición de microalbuminuria y evolución a insuficiencia renal avanzada ¹⁰³. En un completo metanálisis, no solo se relaciona el patrón “non-dipper” con la morbilidad vascular sino

también con la mortalidad de origen cardiovascular en los pacientes hipertensos independientemente de la presión arterial ¹⁰⁴.

Por último, gracias a la monitorización ambulatoria de la presión arterial, se puede obtener el dato de la variabilidad de las presiones que se puede estimar mediante la desviación estándar del recuento de las presiones arteriales sistólicas durante el periodo nocturno y diurno. Este dato también aporta por sí mismo datos sobre el pronóstico vascular, de forma independiente al diagnóstico de hipertensión. Según diversos autores, valores de variabilidad altos estarían asociados a mayor probabilidad y carga de lesión de órgano diana¹⁰⁵.

1.4.5.3. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en VIH

Las experiencias sobre pacientes VIH en los que se empleó la MAPA son limitadas, y los estudios no disponen de un gran número de pacientes y condiciones comparables. En un metaanálisis publicado en 2016 los individuos con VIH tienen un riesgo mayor de tener un patrón circadiano de tipo *non dipping* ¹⁰⁶. En un estudio realizado en el Hospital Universitario de La Princesa en Madrid, se encontró una prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con medidas de presión arterial normal en la consulta - hipertensión arterial enmascarada - mayor que en la población general ¹⁰⁷. También se comunicó en el European Congress of Hypertension una experiencia similar, con una cohorte de 263 pacientes en la que el 50% eran no hipertensos, en los que se encontró hipertensión no conocida en el 22%, de los cuales la mitad fueron hipertensos mediante medida con MAPA ¹⁰⁸. Recientemente se han publicado estudios sobre población africana en el que se encuentra una prevalencia muy aumentada de hipertensión enmascarada ¹⁰⁹.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS



2. JUSTIFICACION

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor mortalidad que la población general. El exceso de mortalidad no está determinado únicamente por la depleción de linfocitos CD4+ que produce la infección, ya que el tratamiento antirretroviral (TAR) consigue detener el proceso. Son otras entidades nosológicas las que están afectando a la salud de los individuos infectados. Esto es particularmente cierto en las regiones con acceso universal al TAR. De entre estos procesos, la enfermedad cardiovascular se erige como uno de los más relevantes.

En los sujetos con VIH la enfermedad cardiovascular se produce con mayor frecuencia que en los no VIH debido a múltiples causas, no todas tratables en el momento actual. De entre los factores de riesgo clásicos el tabaquismo y la dislipemia son más frecuentes en esta población; sin embargo la prevalencia de hipertensión y su impacto sobre la enfermedad vascular y renal no está aclarado aún, lo que podría ser debido a los problemas que conlleva el diagnóstico de esta entidad y a una incidencia y prevalencia aumentada de hipertensión enmascarada. Las calculadoras para la evaluación del riesgo vascular de la población general no estiman de manera eficaz la probabilidad de sufrir un evento vascular en los pacientes infectados por VIH. Es por esto por lo que se proponen otros procedimientos para diagnosticar la probabilidad de que ocurra un evento vascular con el fin de instaurar las intervenciones oportunas para evitarlo. Si bien la adhesión al uso de herramientas más sensibles y específicas para el diagnóstico del riesgo vascular, y la implementación del tratamiento tal y como proponen las guías clínicas podría disminuir el número de eventos, esto no está probado en la población con VIH.

Por todo ello, se plantea la necesidad de medir de la forma más precisa posible el riesgo vascular con el fin de implementar medidas que puedan disminuir el número de eventos.

3. HIPOTESIS

La monitorización ambulatoria de la presión arterial mejora la estimación del riesgo vascular en los pacientes con VIH al aportar información que la estrategia convencional no aporta y que posee valor pronóstico intrínseco sobre la probabilidad de desarrollar un evento.

OBJETIVOS



4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el impacto del uso de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) en la estimación del riesgo vascular en los pacientes con VIH.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los hallazgos de la MAPA en lo referente al diagnóstico de HTA y su concordancia o discrepancia con el diagnóstico en base a la PA clínica.
- Analizar las diferencias entre los pacientes diagnosticados de HTA por MAPA y los que la tuvieron normal en cuanto a las variables relacionadas con el VIH, la exposición a fármacos antirretrovirales y los factores de riesgo vascular previos.
- Describir el patrón circadiano y la variabilidad de la presión arterial en la muestra estudiada.
- Describir cuántos pacientes tuvieron durante el tiempo de seguimiento posterior a la realización de la MAPA un evento vascular clínico o subclínico y analizar su posible asociación a la información obtenida por la MAPA.

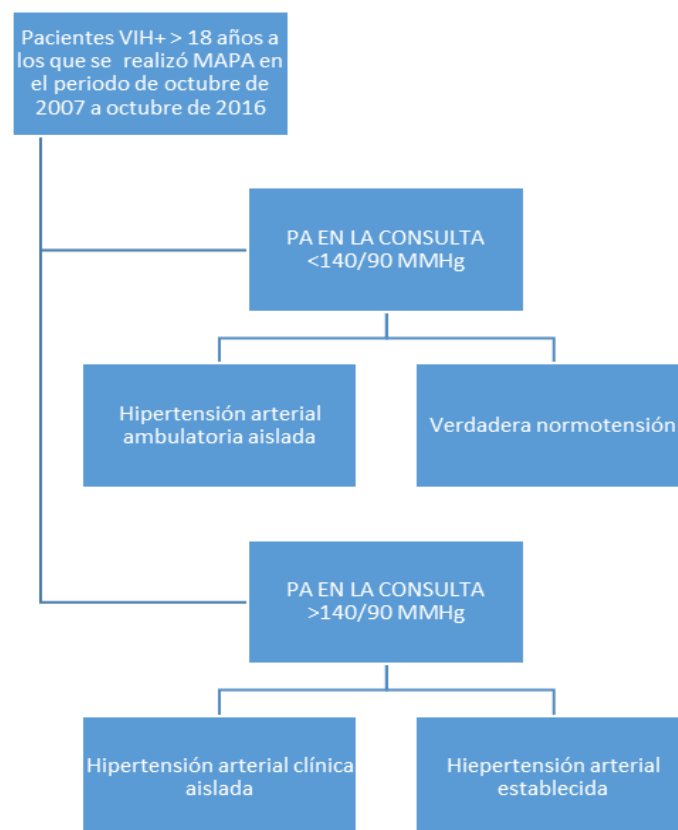
MATERIAL Y MÉTODOS



5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO, ENTORNO Y POBLACIÓN.

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de cohortes sobre los pacientes con diagnóstico previo de VIH y en seguimiento ambulatorio en consulta de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna que fueron remitidos a la Unidad de Hipertensión arterial del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid (España) para la realización de una Monitorización de la Presión Arterial Ambulatoria (MAPA) durante el periodo comprendido entre el 01 de octubre de 2007 y el 01 de octubre de 2016. La inclusión de pacientes se hizo de forma consecutiva.



5.2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue la evaluado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de la Princesa con fecha del 9 de marzo de 2017 (número de expediente: 3018* Acta 05/17) obteniendo la aprobación del mismo. Los pacientes a los que se incluyó en el estudio sin que la realización de MAPA tuviera justificación clínica, provenían de estudios aprobados previamente en comité de ética

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos mayores de 18 años que tenían infección demostrada por el virus de la inmunodeficiencia humana y se les había realizado una MAPA.

En cuanto a criterios de exclusión se consideraron los siguientes:

- Consumo de fármacos antihipertensivos por diagnóstico previo de hipertensión o por cualquier otra causa que requiriera este tipo de fármacos. Se consideraron drogas antihipertensivas las correspondientes a los siguientes grupos: simpaticolíticos (centrales y periféricos), antagonistas de los canales del calcio, diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o musculotrópicos.
- MAPA no válida (menos del 80% de las lecturas válidas).
- Realización incompleta o errónea de la MAPA.

5.4. RECOGIDA DE DATOS

Los datos fueron recogidos en cuadernos individuales de tipo electrónico diseñados a tal efecto en el programa Access, que después aportarán los datos automáticamente a una base de datos.

Como fuente de los datos se empleó la historia clínica de cada paciente a través del sistema informático “Hygeia” del Hospital Universitario de La Princesa, donde se incluían datos clínicos tanto en formato electrónico como en formato en papel, digitalizado en archivos tipo .pdf. Desde esta plataforma se pudo asimismo acceder a los datos procedentes de los laboratorios de inmunología, microbiología y análisis clínicos. Los datos analíticos del laboratorio de análisis clínico solamente constan íntegramente desde el año 2011 y sucesivos, por lo que los datos correspondientes a la etapa previa a 2011 se extrajeron de la historia clínica, si se consideraron relevantes para la misma y habían sido transcritos a los evolutivos. En caso de no existir información suficiente en el sistema informático “Hygeia” se accedió mediante la plataforma Horus a la historia de Atención Primaria. En el caso de valores pertenecientes a las variables de resultado (resultado de la MAPA, cuantificación de eventos mayores y aquéllas necesarias para el cálculo de la estimación del riesgo vascular por SCORE, Framingham y Regicor) se consideraron normales en el caso de que en la historia constase como “resultado normal” o ausencia de eventos en el caso de que no estuvieran reflejados en la historia ni en la documentación correspondiente a las pruebas complementarias. En el caso de las variables cuantitativas empleadas, como la medida de presión arterial en los registros de la MAPA, el colesterol total y el colesterol HDL, se registró el valor inmediatamente inferior al límite superior de la normalidad. En el caso de que en la historia constase como “resultado patológico o alterado” se consideró el número inmediatamente superior al límite superior de la normalidad. En el resto de casos la ausencia de datos se consideró como “no consta” o “valores perdidos”.

5.5. PROCEDIMIENTOS

La medida de la presión arterial en la clínica se realizó con los dispositivos disponibles en las consultas de medicina interna-infecciosas: monitores automáticos de brazo OMRON M3 COMFORT, OMROM 7200 INTELLISENSE y OMROM 721. En los pacientes provenientes de otras consultas no se dispone de información sobre cómo se realizó la toma de presión arterial. Los procedimientos realizados se adecuaron a las recomendaciones establecidas a las que se adhirieran los médicos responsables del diagnóstico.

Para la realización de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial se colocó a cada uno de los pacientes un dispositivo Spacelabs 9007 (SpaceLabs, Redmond, WA), o bien un dispositivo programado para medir la presión arterial durante 24 horas, divididas en dos periodos: de actividad y de descanso, según la actividad del sujeto, recogida por diario de actividad aportado por el paciente. El dispositivo fue programado para realizar una determinación cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos desde las 23:00 horas hasta las 08:00 horas. Para su análisis, se ajustaron los dos periodos de actividad y descanso, en base a la información facilitada por el diario del paciente y no en base a la programación inicial. Se consideró registro válido si la medición había sido correcta en al menos el 80 % de las lecturas.

Los datos procedentes de las analíticas de sangre y de orina fueron las aportadas por el servicio central de análisis clínicos del Hospital Universitario de La Princesa. Se obtuvieron mediante un el analizador directo selectivo COBAS 8000 de Roche con los siguientes tests para la determinación cuantitativa específica de cada molécula:

Glucosa en suero	GLUC 3 COBAS	
Triglicéridos en suero	TRIGL de COBAS	
Colesterol Total en suero	CHOL 2 de COBAS	
Colesterol LDL en suero	En presencia de hipertrigliceridemia (TG> 400 mg/dL): Fórmula de Friedewald	No presencia de hipertriglicerideimia (TG< 400 mg/dL) : LCL C de COBAS
Colesterol HDL en suero	HDLC3 de COBAS	
Urea en suero	UREAL de COBAS	
Creatinina en suero	CREJ2 de COBAS	
Albúmina en suero	ALBT2 de COBAS	
Microalbumina en orina	ALBT2 de COBAS	
Creatinina en orina	CREJ2 de COBAS	

El filtrado glomerular se calculó de forma indirecta mediante la ecuación MDRD-4 ¹¹⁰.

La determinación de poblaciones linfocitarias se realizó en el laboratorio correspondiente al servicio de Inmunología del Hospital Universitario de La Princesa obteniéndose el conteo mediante citometría de flujo. Las muestras se adquirieron por FACSCANTO-II-Becton Dickinson y los datos fueron analizados con el software INFINICYT.

La medición de la velocidad de onda de pulso se efectuó mediante un dispositivo SphygmoCor CvMS.

La medición del grosor de la íntima media carotídea (GIM) se lleva a cabo con un dispositivo Ecográfico portátil Micromaxx de Sonosite® con el software Sonocalc. El cálculo del valor del GIM, por consenso, se mide en la imagen ecográfica obtenida de la pared posterior de la carótida común con el transductor a 45 grados y tomando la medida a un centímetro de distancia del bulbo carotídeo. El análisis del electrocardiograma se hizo de los registrados en la historia clínica, independientemente del motivo por el que fueron realizados.

5.6. VARIABLES

Se enumeran a continuación las variables analizadas en el estudio, sucedidas de sus respectivas definiciones:

A. BASALES

1) Poblacionales.

- Número de registro
- Fecha de nacimiento: en formato día-mes-año.
- Edad en el momento del reclutamiento medida en años
- Sexo: Hombre, Mujer u Otros
- Raza: Caucásico, Afroamericano, Hispano, Oriental.
- Grupo de riesgo para la adquisición del VIH: Usuario de drogas por vía intravenosa (UDI), hombres que tienen sexo con hombres (HSH), sexual heterosexual o no conocida/otros.
- Factores de riesgo cardiovascular:
 - Diabetes mellitus: definida como: Glucemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl en dos determinaciones y/o glucemia igual o mayor de 200 mg/dl en una determinación aleatoria y/o glucemia mayor de 198 mg/dl después de Test de sobrecarga oral de glucosa y/o tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.
 - Dislipemia definida como colesterol total > 190 mg/dl y/o colesterol LDL > 115 mg/dl y/o colesterol HDL en varones < 40 mg/dl o mujeres < 46 mg/dl y/o triglicéridos > 150 mg/dl.
 - Tabaquismo: Fumador/a activo, definido como aquél que ha fumado diariamente durante los últimos seis meses, independientemente del número de cigarrillos.
 - Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz: familiares de primer y segundo grado, con aparición de enfermedad hombres < 55 años y mujeres < 65 años.

- Abuso de sustancias vasoactivas en la actualidad: cocaína o anfetaminas
- Historia de hepatitis: independientemente del origen: alcohólica, metabólica, autoinmune, vírica.
- Coinfección por VHC con PCR positiva
- Tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH, expresado en años o fracción.
- Nadir de CD4. Definido como el nivel menor de linfocitos CD4+ en el transcurso de la infección medido en células mc/L
- Estadio según la clasificación de la CDC
- Tratamiento antirretroviral en el momento de realizar la MAPA.
- Tipo de familia en la que se basaba el tratamiento antirretroviral (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de los nucleót(s)idos, Inhibidores de la Proteasa, inhibidores de la integrasa, Otros.
- Tiempo total en tratamiento hasta la MAPA medido en meses
- Exposición a Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de los nucleót(s)idos medido en meses
- Exposición a Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de los nucleót(s)idos medido en meses
- Exposición a Inhibidores de la Proteasa medido en meses
- Exposición a Inhibidores de la Integrasa medido en meses
- Exposición a Inhibidores de CCR5 medido en meses
- CD4 en el momento de la realización de la MAPA medido en cél/mcL.

2) Clínicas.

- Presión arterial en la consulta. Todas las variables se medirán en mmHg
 - a. Presión arterial sistólica.
 - b. Presión arterial diastólica.

c. Grupo en función de la clasificación de la Sociedad Europea de Hipertensión 2007¹¹¹.

- i. Normal u óptima: <120/80 mmHg o 120-129/80-84 mmHg
- ii. Normal-elevada: 130-139/85-89 mmHg
- iii. Hipertensión grado I: 140-159/90-109 mmHg
- iv. Hipertensión grado II: 160-179/110-119 mmHg
- v. Hipertensión grado III: > 180/120 mmHg

3) Analíticas: Se añadieron los datos de la analítica más cercana al momento de la realización del MAPA en los intervalos entre seis meses previo al MAPA y tres meses posterior al MAPA en el caso de no haber realizado ninguna intervención en relación con el resultado de la MAPA. En el caso de que se hubiera realizado intervención sólo se incluyó la analítica más cercana realizada en el intervalo de los seis meses previos a la MAPA, en la que se incluían los siguientes parámetros: glucosa (mg/dL) en ayunas, triglicéridos (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol VLDL (mg/dL) y colesterol HDL (mg/dL), albúmina (mg/dL), urea (mg/dL) y creatinina (mg/dL), filtrado glomerular (mg/dL) calculado mediante la ecuación MDRD-4. Se registró también si existía información también una muestra de la primera orina de la mañana en la que se determinó la creatinina y la microalbúmina para el cálculo del cociente alb/cr.

4) Implementación del tratamiento con antihipertensivos: tipo de antihipertensivo empleado (IECA, ARA II, diurético, inhibidor de canales de calcio, combinación de IECA/ARA II con diurético, combinación de IECA/ARA II con inhibidor de canales de calcio y otros). Adherencia al tratamiento antihipertensivo. Fecha en la que se inicia el tratamiento antihipertensivo.

5) Resultados de la MAPA medido en mmHg,

- Medidas de 24 horas. Media de Presión arterial sistólica, media de Presión arterial diastólica, media de frecuencia cardíaca.

- Medidas durante la actividad, media de Presión arterial sistólica, media de presión arterial diastólica.
- Medidas durante el reposo. media de Presión arterial sistólica, media de presión arterial diastólica.
- Hipertensión mediante la MAPA. El diagnóstico de hipertensión arterial mediante la MAPA se estableció según los siguientes criterios adecuados a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión¹¹² si la medida de PAS \geq 135 mmHg y/o PAD \geq 80 mmHg durante el periodo de 24 horas, y/o si PAS \geq 135 mmHg y/o PAD \geq 85 mmHg durante el periodo de actividad, y/o si PAS \geq 120 mmHg y/o PAD \geq 70 mmHg durante el periodo nocturno.
- Patrón circadiano: “dipper”, “Non-dipper”, “Riser” o “Extreme-dipper”: Se clasificó a los sujetos en patrones circadianos en función de las características que presentasen durante el sueño, así los pacientes que presentaron descenso en las medias de PA durante el descanso $>10\%$ se diagnosticaron como “dipper”, los que presentaron un descenso $<10\%$ como “non-dipper”, y los que presentaron una elevación de la presión arterial durante el descanso, como “riser”, finalmente aquellos pacientes que presentaron un descenso de la presión arterial $>20\%$ durante el sueño se diagnosticaron como “dipper extremo”.
- Medida de la variabilidad de la presión arterial
 - Desviación estándar de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica del registro de 24 horas, del periodo diurno y del periodo nocturno
 - Coeficiente de variación de la presión arterial sistólica y diastólica del registro de 24 horas, del periodo diurno y del periodo nocturno

6) Resultados de la velocidad de onda de Pulso: Velocidad en m/seg en el caso de haberlos

- 7) Resultados de la medición del grosor de la Intima Media Carotidea (GIM): GIM alterado y/o placa de ateroma en el caso de haberlos.
- 8) Resultados del electrocardiograma: Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular (índice de Sokolov-Lyon y/o índice de Cornell)
- 9) Resultado de ecuación de Framingham en cada sujeto
- 10) Resultado de clasificación de SCORE en cada sujeto según la tabla para países de bajo riesgo
- 11) Resultado de clasificación de Regicor en cada sujeto

B. SEGUIMIENTO

1. Exposición a Abacavir y tiempo de exposición medido en meses.
2. Exposición a Tenofovir y tiempo de exposición medido en meses.
3. Filtrado glomerular (FG) medido por MDRD-4 (ml/min) y fecha.
 - a. Se consideró patológico un resultado de FG) inferior a 60 ml/min
4. Albumina en orina y fecha.
 - a. Se consideró patológico un resultado > 22 para varones o > 17 para mujeres) medido en mg/dL.
5. Cociente albúmina/creatinina y fecha.
 - a. Se consideró patológico un resultado > 22 para varones o > 17 para mujeres ¹¹³.
6. Resultado del ECG y fecha.
 - a. Se consideró patológico si cumplía criterios de hipertrofia ventricular: medición del índice de Sokolov-Lyon > 35 mVol y/o un índice de Cornell > de 2440 mm/seg tras la realización de un electrocardiograma simple de 12 derivaciones o bien si en el ecocardiograma existía el diagnóstico de hipertrofia ventricular.
7. Resultado de VOP y fecha. Se consideró patológico si se encontraba elevado
 - a. Se consideró el VOP alterado si la velocidad de onda de pulso carótido-femoral era > 12 mseg ¹⁰².
8. Resultado de GIM y fecha.
 - a. Se consideró patológico si se encontraba alterado. Se determinó un diagnóstico positivo si GIM era > 0,9 mm o si se observaba la existencia

de una placa de ateroma definida como un cambio en el grosor mayor de 1,2 mm¹⁰².

9. Evento mayor de causa vascular o renal según se haya establecido en el informe hospitalario en relación con los diagnósticos del CIE-9⁷⁸ y fecha.

- a. Infarto de miocardio.
- b. Hospitalización por angina inestable.
- c. Accidente isquémico transitorio e ictus.
- d. Insuficiencia cardíaca.
- e. Angioplastia percutánea.
- f. Intervención vascular periférica.
- g. Trombosis de stent.
- h. Ingreso por descenso del filtrado glomerular mayor al 50% de la basal.
- i. Filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/sup.corporal
- j. Paso a programa de hemodiálisis o trasplante renal.
- k. Proteinuria mayor de 3 gramos en 24 horas.
- l. Muerte por causa vascular o renal.
- m. Muerte por cualquier causa no-vascular y no-renal o causa desconocida.

10. Evento menor de causa vascular o renal:

- a. Microalbuminuria positiva,
- b. Filtrado glomerular inferior a 60 ml/min
- c. Velocidad de Onda de Pulso patológica (según definición),
- d. GIM patológico (según definición),
- e. Hipertrofia del ventrículo izquierdo (según definición)

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se efectuó con el programa IBM® SPSS® Statistics v.23.0.0.0. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la población en el estudio con inclusión de todas las variables previamente definidas. En las variables cualitativas se analizó la frecuencia y el número de casos. En las variables cuantitativas se realizó un análisis de normalidad y se describieron mediante una medida de tendencia central y otra de distribución. Se utilizaron la media y la desviación típica en el caso de las variables normales o paramétricas y la mediana y el rango intercuartílico en el caso de las variables no normales o no paramétricas. Posteriormente se realizó un análisis de las diferencias entre la población con hipertensión diagnosticada mediante la MAPA y los no hipertensos, utilizando para estimar dichas diferencias el contraste de hipótesis requerido para cada tipo de variable. Se empleó la ecuación de Chi-cuadrado/Test de Fisher en el caso de las variables cualitativas. Se utilizó la ecuación de T de Student para las variables cuantitativas, después de excluir que se trataran de variables no normales mediante los test de Kolmogórov-Smirnov. Para las variables no normales se emplearon test no paramétricos (U de Mann Whitney). En el caso de utilizar variables categóricas con más de dos categorías se empleó el ANOVA y se corrigió mediante la técnica de Bonferroni. Dado que se trata de una descripción de poblaciones y no de un análisis de causalidad no se consideraron los datos para la elaboración de un modelo multivariante.

Para el análisis de los cambios en la estimación del riesgo cardiovascular según las tablas de cálculo Framingham, SCORE y Regicor se emplearon medidas cuantitativas y se analizó la diferencia con el test de McNemar.

Para evaluar los resultados durante el seguimiento se elaboraron curvas de supervivencia con obtención del LogRank de los pacientes estratificados por los tipos de hipertensión arterial aportados por la MAPA. Se estimó el riesgo de padecer un evento en cada uno de los grupos mediante Regresión de Cox de las clasificaciones de la hipertensión y también de los valores de presiones medidos en mmHg obtenidos mediante la MAPA incluyendo la variabilidad de la presión arterial. Posteriormente se

realizó un ajuste con los factores de riesgo vascular clásicos y el resto de parámetros en los que se encontró asociación para evaluar la independencia de la relación.

Los datos se representan mediante tablas, esquemas y gráficos efectuados con las herramientas de Office y las disponibles en el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS



6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se encontraron 116 pacientes que cumplieran criterios de inclusión. De los 377 pacientes que inicialmente seleccionó la Unidad de Información Clínica – criterio de actividad en la Consulta General de Infecciosas del Servicio de Medicina Interna y criterio de captura de al menos una cita en la Consulta de MAPA de la Unidad de Hipertensión de este mismo servicio – se excluyeron 203 porque no eran VIH y 39 porque estaban tomando antihipertensivos en el momento de la MAPA. No pudieron incluirse 17 pacientes porque la prueba no había concluido o no había sido válida, y en 5 pacientes no se encontraron los datos (*Gráfico 14*).

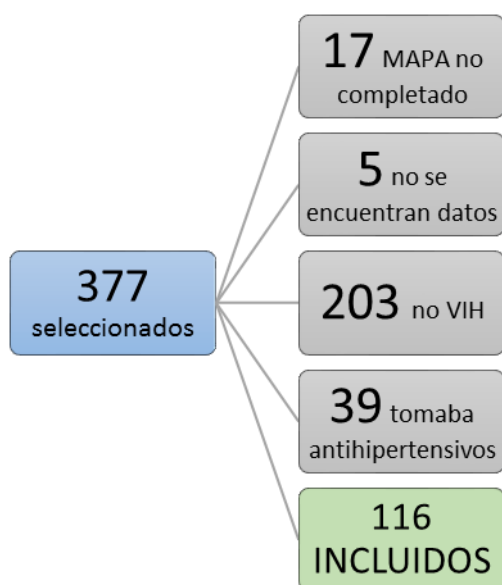


Gráfico 14. Flowchart de la inclusión de pacientes en el estudio.

La cohorte de pacientes seleccionados tenía las siguientes características: el 85% de los pacientes eran varones, la edad en el momento del registro de MAPA era de media 49,5 (rango 29-70) años, el 43% de los pacientes tenía dislipemia y el 41% hábito tabáquico activo. El 15% de la muestra tenían diabetes mellitus. El 30% de los pacientes tomaba tratamiento con estatinas y el 9% estaba en tratamiento con antidiabéticos orales. Medida por SCORE, la mediana de la probabilidad de tener un

evento de causa vascular fatal fue del 1,3% (p25-75: 0,4%-3,8%); la probabilidad de sufrir un evento de causa vascular fatal y no fatal según la calculadora de Framingham fue del 10% (p25-75: 6%-17%) y por la estimación de Regicor del 2,7 % (p25-75: 1,7%-4,5%). El grupo de riesgo para la adquisición de VIH más frecuente fue el de HSH (54%), seguidos por los usuarios de drogas intravenosas (26%). El 15% de los pacientes tenían algún tipo de hepatitis crónica, y el 4% tenía hepatitis C activa. El 7% hacía un consumo de alcohol abusivo. Tres pacientes hacían un consumo habitual de sustancias vasoactivas. El 32% de los pacientes tenía antecedentes de sida, y el nadir de CD4 fue de 275 células/mcL (p25-75: 107-374). Tomaban tratamiento antirretroviral en el momento de la MAPA el 92 % de los pacientes. La combinación de fármacos más frecuentemente utilizada en nuestra muestra fueron los ITINN (52%), siendo el 15% del total TDF/FTC/EFV y el 13% TDF/FTC/NVP. El 27% de los pacientes tomaban IP y el 14% otras pautas en su mayoría libres de análogos (monoterapia con IP o bien combinación de MRV+RAL+DRV/R).

En cuanto a la clasificación de los pacientes según las escalas de riesgo cardiovascular más utilizadas – escalas de Framingham, SCORE y Regicor – se asignó respectivamente un riesgo bajo a 55 (47%), 71 (61%) y 90 pacientes (78%), un riesgo medio a 28 (24%), 25 (22%) y 22 (20%) pacientes y un riesgo alto a 23 (20%), 20 (17%) y 4 (3%) pacientes. Ver [Gráfico 15](#).

Tabla 4. Características generales de la población estudiada.

CARACTERÍSTICAS GENERALES N= 116			
Edad años †		49,5	8,6
Mujeres n %		18	15
Raza	Caucásicos n %	94	81
	Hispanos n %	10	9
	Afroamericanos n %	12	10
FRCV	Diabetes mellitus n%	17	15
	Dislipemia n %	50	43
	Tabaquismo n %	47	40
	AF de ECV n%	5	4
Tratamiento del Riesgo vascular	Tratamiento con estatinas n %	35	30
	Tratamiento con antidiabéticos n%	11	9
Abuso de alcohol n %		8	7
Sustancias vasoactivas n %		2	2
Grupo de riesgo	UDI n %	30	26
	HSH n %	63	54
	HTS n %	22	19
Hepatitis crónica n %		17	15
Inf. activa por VHC n %		5	4
Tiempo desde diagnóstico meses †		160	80
Tiempo indetectable meses ‡		99	41-157
Nadir CD4 cél/mcL ‡		274	104-374
AP de sida n %		37	32
TAR	Sin TAR n %	9	8
	Exposición a IINT n %	13	11
	Exposición a ITINN n %	82	71
	Exp. a IP n %	73	63
	Tiempo en TAR †	129	66
	Tiempo con ITIAN meses †	107	63
	Tiempo con ITINN meses †	68	54
	Tiempo con IP meses †	92	60
<p>AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. AP antecedentes personaes. TAR: Tratamiento antirretroviral. IINT inhibidores de la integrasa. ITINN inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos. IP: inhibidores de la Proteasa. ITIAN inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos ‡Media y desviación estándar ‡ Mediana y p25.p75</p>			

En relación con el tiempo de tratamiento con antirretrovirales, el tiempo de exposición total al TAR fue de 129 meses (DS 66), el tiempo de exposición a ITIAN 107 meses (DS 63), el tiempo con ITINN fue 68 meses (DS 54) y el tiempo con IP 92 meses (DS 60).

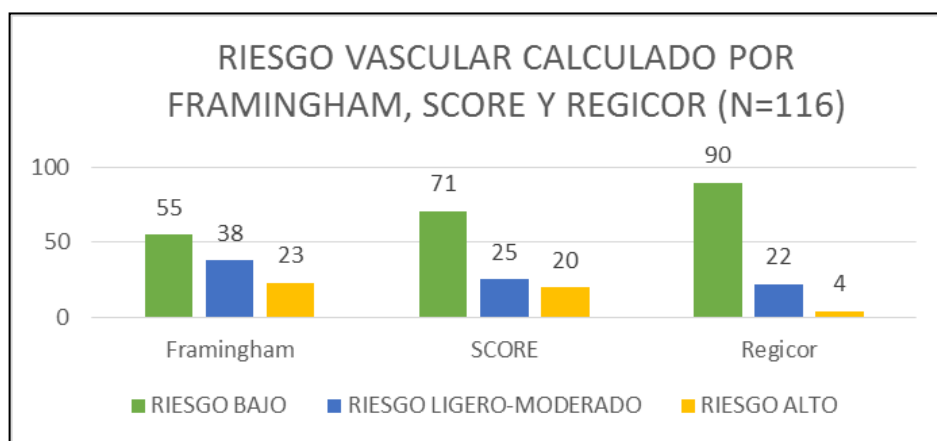


Gráfico 15. Riesgo vascular calculado por Framingham, SCORE y Regicor (%).

El tiempo en meses que los pacientes llevaban con carga viral indetectable en el momento de la MAPA fue de mediana 99 meses (47-151). El 26% de los pacientes tenían daño vascular subclínico al diagnóstico: microalbuminuria (11 individuos), hipertrofia ventricular por ECG (13 individuos) o descenso del filtrado glomerular (7 individuos).

En cuanto a los datos analíticos previos a la MAPA, el número de CD4 era 687 de mediana (p25-p75: 419-881) y el cociente CD4/CD8 de 0,65 (0,48-0,93). La determinación de glucosa era de 107 mg/dl (DS 23), los triglicéridos 120 mg/dL (89-186), el colesterol total 200 mg/dL (DS 38), el colesterol LDL 122 mg/dL (DS 32), el colesterol HDL 54 mg/dL (DS 19) y el FG 91 ml/min (DS 20).

La presión arterial tomada en consulta era normal en 60 pacientes (52%) y estaba elevada en 56 pacientes (48%). La media de la presión arterial sistólica fue 133 mmHg (DS 16,7) y la media de la diastólica 84 mmHg (DS 10,8).

En relación a la clasificación de la presión arterial según los valores obtenidos en la consulta, los pacientes tenían en el 29% de los casos una presión arterial medida en consulta normal u óptima, en el 22 % de los casos prehipertensión, en el 35 % hipertensión grado 1, e hipertensión grado 2 y grado 3 en el 8% y 5% respectivamente.

La solicitud de la MAPA no fue regular durante el periodo en el que se incluyeron los pacientes. El mayor número de peticiones se realizó en los periodos 2009-2010 y 2013-2014 (*Gráfico 16*). Las peticiones procedían en la mayoría de los casos de la Unidad de Infecciosas (93%); el resto procedían de Medicina Interna (4 pacientes), de Atención Primaria (2 pacientes) y de otras especialidades (2 pacientes). El motivo de solicitud de la MAPA era diverso: para confirmar el diagnóstico de hipertensión (35%), por sospecha de lesión de órgano diana no explicada o alto riesgo vascular (25%), o en el contexto de algún estudio de investigación (40%).

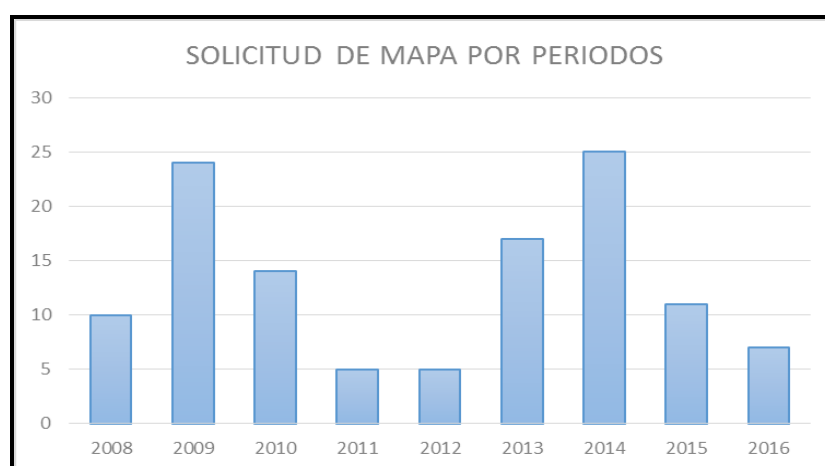


Gráfico 16. Peticiones de MAPA en cada año durante el tiempo en el que transcurre el análisis.

En nuestra muestra, la medida de la presión arterial en la consulta comparada con la MAPA tuvo un índice de acuerdo (índice kappa) de 0,248 (EE 0,09; IC 95% 0,07-0,42). Con nuestros datos, la medida de la presión arterial en consulta si se compara con la MAPA tuvo un valor predictivo positivo de 75% (IC 95%: 62,3%-84,5%), un valor predictivo negativo del 50% (IC95% 37,7% a 62,3%), la sensibilidad de la prueba fue de

58,3% (IC 95%: 46,8%- 69%) y la especificidad de 68,2% (53,4%-80%), con un *likelihood ratio* positivo de 1,8 (IC 95% 1,1-2,9).

Tabla 5. Distribución de los pacientes en función de la medida de la presión arterial en la consulta vs. la medida de la presión arterial con la MAPA.

Presión arterial en consulta	Presión arterial por MAPA					
	NORMAL		ALTA		TOTAL	
NORMAL	30 (<i>normotensos</i>)	50%	30 (<i>hipertensión enmascarada</i>)	50%	60	52%
ALTA	14 (<i>hipertensión clínica aislada</i>)	25%	42 (<i>hipertensión sostenida</i>)	75%	56	48%
TOTAL	44	41%	72	59%	116	100%

Se encontraron 60 sujetos que tenían un registro de MAPA diagnóstico de hipertensión, de los cuales 30 habían tenido en la consulta una medida de PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg, y 30 que habían tenido en la consulta una medida de PAS/PAD $<$ 140/90 mmHg. Es decir, 58% de los pacientes con la MAPA alterada tenían hipertensión establecida y 42% hipertensión enmascarada, lo que constituye el 36% y el 26% de la muestra, respectivamente. El 12% de los pacientes de la muestra se clasificaron tras la MAPA como hipertensión clínica aislada y el 26% fueron normotensos.

Dicho de otro modo: de entre los 60 sujetos con presión normal en la consulta, la mitad tenían hipertensión enmascarada (HTAE), puesto que se diagnosticaron de hipertensión mediante la MAPA, mientras que de los 56 sujetos hipertensos en la consulta, 14 (25%) tenían hipertensión clínica aislada (HTCA), ya que la MAPA fue no diagnóstica para hipertensión, tal y como se puede ver en el [Gráfico 17](#).

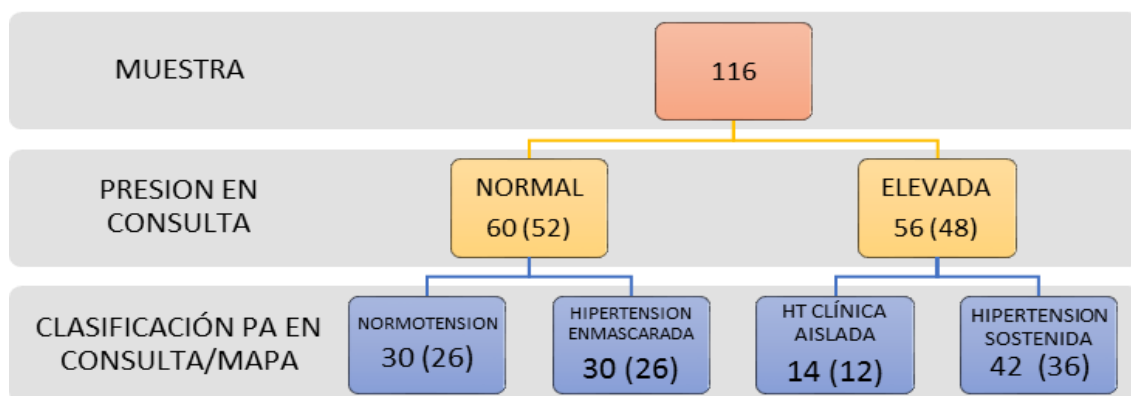


Gráfico 17. Clasificación de la muestra en función de los parámetros obtenidos en la MAPA y en la consulta. Se expresa en número y entre paréntesis el porcentaje N (%)

La MAPA en el resumen de 24 horas fue patológica en 21 pacientes con hipertensión sostenida, y en 10 con hipertensión enmascarada; era patológico sólo por hipertensión diurna en 6 pacientes con hipertensión sostenida y en 6 con hipertensión enmascarada, y exclusivamente por hipertensión nocturna en 10 pacientes con hipertensión sostenida y en 12 con hipertensión enmascarada. Siete pacientes de los clasificados como hipertensión sostenida tuvieron alterados algún patrón del día y de la noche pero no el resumen de 24 horas, y esto mismo ocurrió en 2 pacientes clasificados como hipertensos enmascarados (*Gráfico 18*).

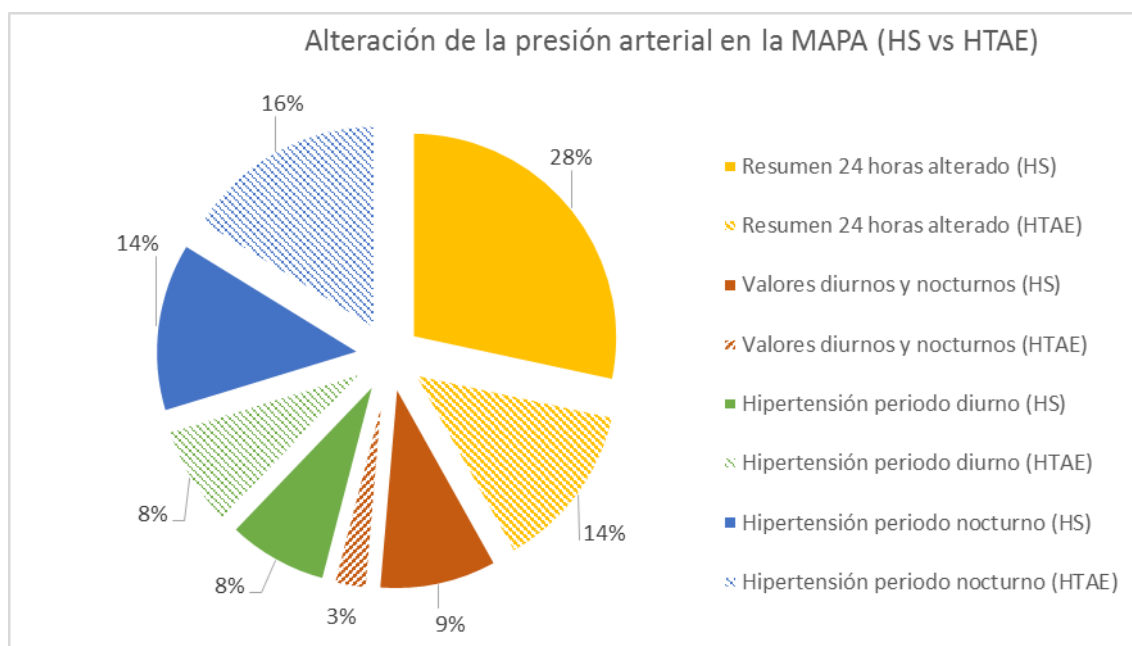


Gráfico 18. Valores que se hallaron patológicos en la MAPA divididos por periodos en los pacientes con presión elevada en la MAPA (Hipertensión sostenida e hipertensión enmascarada).

El 43% de los individuos tuvieron el patrón circadiano alterado, la mayor parte de ellos presentaba patrón non-dipper, tal y como se muestra en el [Gráfico 19](#).

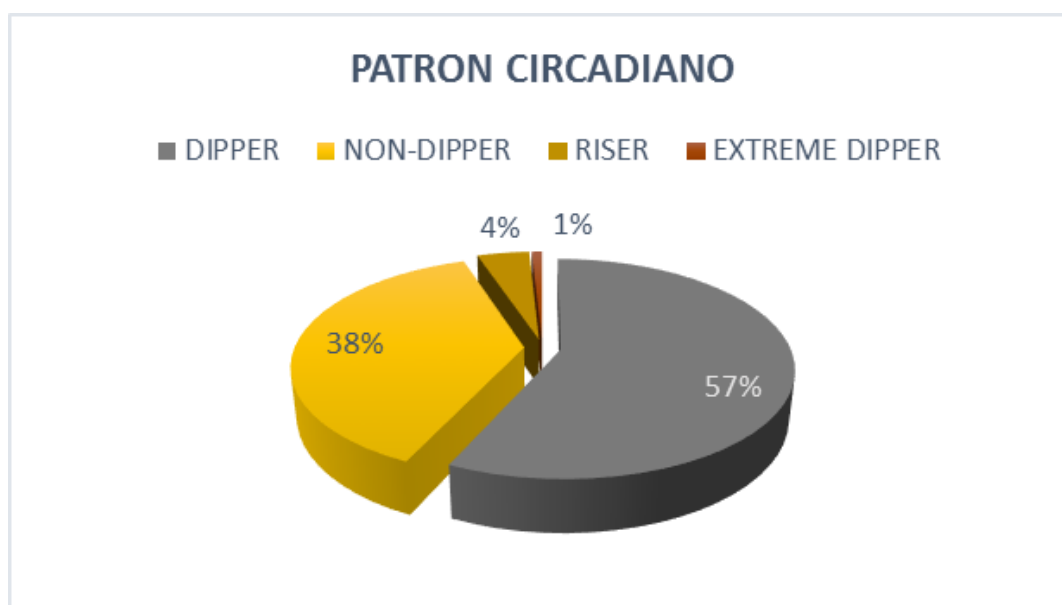


Gráfico 19. Representación del patrón circadiano que presentaron los pacientes según la MAPA.

En cuanto a la variabilidad de la presión arterial – medida como la desviación estándar de la presión arterial sistólica – se encontró que la muestra en general tenía una variabilidad de 13,1 (DS 3,8) durante el registro de 24 horas, 11,26 (DS 3,8) durante el periodo diurno y 11,67 (DS 4,3) durante el periodo nocturno. En cuanto a la variabilidad de la PAD, el promedio para el registro de 24 horas fue de 10,95 (DS 3,1), para el periodo diurno 9,24 (DS 4) y para el periodo nocturno 10,01 (DS 3,54). Los coeficientes de variación fueron para la presión arterial sistólica del registro de 24 horas, periodo diurno y periodo nocturno de 9,87 (DS 2,6), 12,28 (DS 4,1) y 10,99 (DS 3,8) respectivamente. Mientras que los coeficientes de variación de la presión arterial diastólica fueron de promedio para el registro de 24 horas 6,3 (DS 1,8), para el periodo diurno 9,7 (DS 3,6), y para el periodo nocturno 3,9 (DS 2,4) mmHg.

Tabla 6. Variabilidad de la presión arterial por MAPA

VARIABILIDAD de la presión arterial intrasujeto medida por MAPA		
	Media	DS
Variabilidad de la PAS del periodo de 24 horas mmHg	13,1	3,8
Variabilidad de la PAS del periodo diurno mmHg	11,3	3,8
Variabilidad de la PAS del periodo nocturno mmHg	11,7	4,4
Variabilidad de la PAD del periodo de 24 horas mmHg	11,0	3,0
Variabilidad de la PAD del periodo diurno mmHg	9,2	2,9
Variabilidad de la PAD del periodo nocturno mmHg	10,0	3,7
Coeficiente de variación de la PAS del periodo de 24 horas	9,9	2,6
Coeficiente de variación de la PAS del periodo diurno	12,3	4,2
Coeficiente de variación de la PAS del periodo nocturno	11,0	3,8
Coeficiente de variación de la PAD del periodo de 24 horas	6,3	1,8
CV de la PAD del periodo diurno	9,7	3,6
CV de la PAD del periodo nocturno	6,9	2,5
<i>PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.</i>		

Los pacientes de la cohorte recibieron tratamiento hipertensivo en un 35 % de los casos (en 41 pacientes), todos salvo tres de ellos que tenían hipertensión mediante la MAPA. El tratamiento de elección fue en la mayoría de los casos los inhibidores del eje renina angiotensina. Así 28 pacientes (68% de los que recibieron tratamiento antihipertensivo) iniciaron un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

(IECA), a 8 pacientes (20% de los que tomaron tratamiento) se les prescribió análogos del receptor de la angiotensina II (ARA-II), mientras que 3 recibieron una combinación de IECA o ARA-II y diurético. La adherencia al tratamiento antihipertensivo fue inferior al 80%, ya que 9 pacientes admitieron no cumplir con el tratamiento prescrito (Gráfico 20).

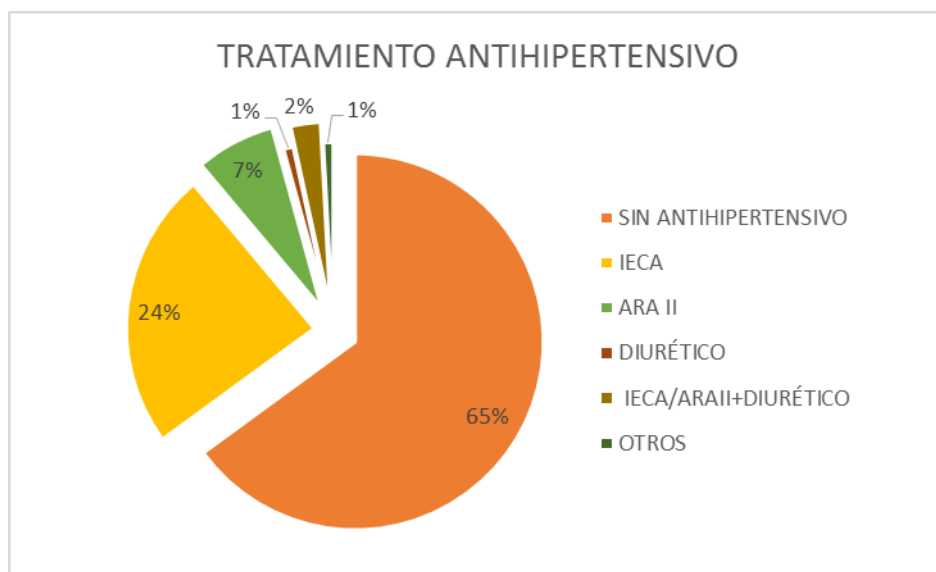


Gráfico 19. Tratamiento antihipertensivo iniciado en los pacientes en los que se realizó la MAPA.

6.2. DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN EN LA CONSULTA Y MEDIANTE LA MAPA

Los resultados de las diferencias entre los pacientes con normotensión, hipertensión enmascarada, hipertensión de bata blanca e hipertensión sostenida, se describen extensamente en las tablas: *Tabla 7, Tabla 8 y Tabla 9*. Además, se mencionan a continuación aquéllas diferencias que alcanzaron la significación estadística.

Con respecto a las diferencias encontradas entre el grupo de pacientes con hipertensión enmascarada y el grupo de pacientes normotensos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo desde el diagnóstico 144 meses (DS 75) en los pacientes normotensos versus 191 meses (DS 65) en los pacientes con hipertensión enmascarada ($p=0,013$). También se encontraron diferencias en el tiempo de exposición a cualquier antirretroviral y en la exposición a inhibidores análogos de los nucleótidos entre los pacientes con hipertensión enmascarada respecto a los normotensos: 118 (DS 62) versus 156 (DS 53) meses ($p=0,018$) y 97 (DS 70) versus 135 (DS 53) meses ($p=0,039$), respectivamente.

Tabla 7. Comparación entre los pacientes en función del tipo de presión arterial diagnosticado por MAPA.

CARACTERÍSTICAS GENERALES		TOTAL N= 116		NORMOTENSOS EN CONSULTA N=60				HIPERTENSOS EN CONSULTA N= 56					
				NT		HTAE			HTCA		HTS		
				n=30	50	n=30	50		n= 14	21	n =42	79	
Edad años		49,5	8,6	46,9	7,7	48,8	9,6	*	50,8	7,9	53,1	9,1	*
Hombre n %		98	84	24	80	27	90	*	10	71	37	88	*
Raza	Caucásicos n %	94	81	22	73	28	93	*	10	71	34	81	*
	Hispanos n %	10	9	3	10	1	3	*	3	21	3	7	*
	Afroamericanos n %	12	10	5	17	1	3	*	1	7	5	12	*
FRCV	Diabetes mellitus n%	17	15	4	13	3	10	*	6	43	4	9	**
	Dislipemia n %	50	43	10	33	17	57	*	8	57	15	36	*
	Tabaquismo n %	47	40	14	47	11	37	*	8	57	14	33	*
Tratamiento con estatinas n %		35	30	7	23	13	43	*	7	50	8	19	**
Tratamiento con antidiabéticos n%		11	9	3	10	2	7	*	4	29	2	5	**
Abuso de alcohol n %		8	7	4	13	2	7	*	1	7	1	2	*
Sustancias vasoactivas n %		2	2	0	0	0	0	*	1	7	1	2	*
Grupo de riesgo	UDI n %	30	26	11	37	7	23	*	4	29	8	19	*
	HSH n %	63	54	15	50	17	57	*	6	43	25	59	*
	HTS n %	22	19	4	13	6	20	*	4	29	8	19	*
Hepatitis crónica n %		17	15	5	17	3	10	*	3	21	6	14	*
Inf. activa por VHC n %		5	4	2	7	1	3	*	1	7	1	2	*
Tiempo desde diagnóstico meses		160	80	144	75	191	65	**	151	71	151	92	*
Tiempo indetectable meses		99		90	56	115	102	*	98	48	121	228	*
Nadir CD4 cél/ mL		274		255	158	275	186	*	220	197	320	224	*
AP de sida n %		37	32	11	38	10	33	*	5	36	11	26	*
TAR	Sin TAR n %	9	8	1	33	2	67	*	1	7	5	11	*
	Exp.a IINT n %	13	11	2	7	4	14	*	1	8	6	14	**
	Exp. a ITINN n %	82	71	23	82	23	79	*	10	77	26	74	*
	Exp. a IP n %	73	63	19	68	21	72	*	12	92	21	70	**
	Tiempo en TAR	129	66	118	62	156	53	**	157	51	109	72	**
	Tiempo con ITLAN meses	107	63	97	70	135	60	**	123	82	90	76	*
	Tiempo con ITINN meses	68	54	68	66	90	41	*	63	46	70	57	*
	Tiempo con IP meses	92	60	81	62	114	70	*	99	57	82	63	*
**p<0,05, *p> 0,05 UDI Usuarios de drogas intravenosas.HSH: Hombres que tienen sexo con hombres. HTS: Relaciones sexuales heterosexuales de riesgo. ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido(s)idos. ITNNInhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos. IINT Inhibidores de la proteasa. IP inhibidores de la proteasa.													

En cuanto a los antecedentes de los pacientes con hipertensión en consulta, se objetivó que existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con hipertensión clínica aislada y los pacientes con hipertensión sostenida en cuanto el tiempo total en tratamiento antirretroviral (más expuestos los pacientes con

hipertensión sostenida) ($p=0,03$) pero también en cuanto a la exposición (independientemente del tiempo que permanecieran expuestos) a IP y a inhibidores de la integrasa. También se establecieron diferencias entre los pacientes con HTCA y los pacientes con HTS en cuanto al antecedente de diabetes mellitus [$OR=0,14$ ($IC95\%$ $0,03-0,62$)] ($p=0,011$) y al tratamiento con antidiabéticos [$OR=0,13$ ($IC95\%$ $0,02-0,78$)] ($p=0,029$) y con estatinas [$OR=0,24$ ($IC95\%$ $0,06-0,86$)] ($p=0,029$).

Tabla 8. Situación basal en el momento de la MAPA: análisis diferencias en las la situación previa a la MAPA de los pacientes estratificados en función de la presión arterial en consulta y la clasificación según los resultados de la MAPA.

SITUACIÓN BASAL en el momento de la MAPA		TOTAL N= 116		NORMOTENSOS		EN HIPERTENSOS		EN					
				CONSULTA N=60		CONSULTA N= 56							
				NT		HTAE		HTCA		HTS			
				n=30 50		n=30 50		n= 14 21		n =42 79			
TAR	ITIAN ¹ +ITINN n %	60	52	19	66	17	59	*	5	38	19	51	*
	ITIAN+IP n %	31	27	6	21	8	28	*	4	31	13	35	*
	ITIAN+IINT ⁴ n %	1	1	0	0	0	0	*	0	0	1	3	*
	Otros n %	15	13	4	14	4	14	*	4	31	3	8	*
Situación inmunológica basal	CD 4 Basales cél/ mL	687	499-881	742	314	708	268	*	721	392	701	319	*
	Coc CD4/ CD8	0,65	0,48-0,93	0,84	0,47	0,73	0,43	*	0,73	0,3	0,67	0,38	*
Datos analíticos basales	Glucosa (mg/ dL)	107	26	106	23	103	16	*	109	36	108	28	*
	Triglicéridos (mg/ dL) ‡	120	89-166	163	168	154	123	*	168	88	164	93	*
	Colesterol Total (mg/ dL)	198	37	189	36	206	28	*	207	45	200	40	*
	Colesterol LDL (mg/ dL)	121	32	111	29	125	30	*	125	36	129	27	*
	Colesterol HDL (mg/ dL)	54	19	50	17	60	16	**	48	22	58	12	*
	FG (ml/ min)	91	20	96	21	88	20	*	82	19	92	20	*
	Coc. Alb/ Cr (mg/ gr) ‡	3,4	1,4-6	7	11	6	9	*	71	213	12	30	*
Lesión vascular subclínica n%		31	27	6	46	7	54	*	6	37	10	63	*
Datos de presión arterial basal en consulta	PAS (mmHg)	132	17	118	12	126	10	**	141	9	145	14	*
	PAD (mmHg)	84	11	74	9	82	7	**	87	8	93	7	**
	PA Optima o normal n%	34	29	24	80	10	33	**	0	0	0	0	
	Prehipertensión n%	26	22	6	20	20	67	**	0	0	0	0	
	HTA grado 1 n%	41	35	0	0	0	0		12	86	29	69	*
	HTA grado 2 n%	9	8	0	0	0	0		1	7	8	19	*
	HTA grado 3 n%	6	5	0	0	0	0		1	7	5	12	*

**p≤0,05, *p> 0,05.

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleót(s)idos. ITNNInhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos. IINT Inhibidores de la proteasa. IP inhibidores de la proteasa. Para variables cuantitativas expresado en media y desviación estándar excepto ‡ Expresado en Mediana y p25-p75.

En cuanto a la evaluación previa a la MAPA (*Tabla 8*), los pacientes con prehipertensión tuvieron más frecuentemente hipertensión enmascarada que los pacientes con presión óptima o normal (67% vs 33%), [$OR= 8$ ($IC95\%$ 2,48-25,8)]. En este mismo sentido, se encontraron diferencias significativas en la presión arterial sistólica y diastólica en consulta en los pacientes que tuvieron hipertensión enmascarada en la MAPA con respecto a los normotensos verdaderos PAS en consulta 126 mmHg (DS 9) vs. 118 mmHg (DS12) [$p= 0,006$] y PAD 82 mmHg (DS 7) vs. 74 mmHg (DS 9) ($p=0,001$). No se encontraron diferencias en la situación inmunológica de los pacientes normotensos en consulta, ni en el tratamiento antirretroviral en el momento de la MAPA, ni en la presencia o no de lesión vascular subclínica. Tampoco se encontraron diferencias en los valores analíticos excepto en el colesterol HDL, que fue mayor en los pacientes con hipertensión enmascarada: 60 mg/dL (DS 16) vs. 50 mg/dL (DS 19) ($p=0,04$).

En el grupo de pacientes hipertensos, se halló que la presión arterial diastólica medida en consulta, pero no la sistólica, fue mayor en los pacientes con hipertensión sostenida que en los pacientes con hipertensión clínica aislada 87 mmHg (DS 8) vs 93 mmHg (DS 10) ($p=0,03$).

La petición de la MAPA no se relacionó con el hallazgo de hipertensión enmascarada ni con el de hipertensión de bata blanca en el grupo de normotensos ni en el de hipertensos, respectivamente. Todos los valores de la MAPA fueron diferentes entre ambos grupos y las diferencias fueron significativas. Además, se encontró más alteración del patrón circadiano en los pacientes con hipertensión enmascarada (63%) y en los pacientes con hipertensión sostenida (50%) con respecto a los pacientes verdaderos normotensos (23%) y con hipertensión clínica aislada (14%); significación ($p=0,004$) para la hipertensión enmascarada vs. la verdadera normotensión y diferencias significativa ($p=0,002$) para la hipertensión sostenida vs. la hipertensión clínica aislada. *Tabla 9*.

Tabla 9. Indicación de la MAPA y resultados de la monitorización. Análisis estratificado por grupos en función de la presión arterial en consulta y la clasificación según los resultados de la MAPA.

Indicación de la MAPA y resultados de la monitorización		TOTAL <i>N= 116</i>		NORMOTENSOS EN CONSULTA N=60			HIPERTENSOS EN CONSULTA N= 56		
				NT	HTAE		HTCA	HTS	
				n=30 50	n=30 50		n= 14 21	n =42 79	
Tipo de indicación de la MAPA	Discordancia en el diagnóstico n %	40 35	2 7	3 10	*	6 43	29 69	*	
	Alto RCV o enf. Vascular subcl. n%	29 25	5 17	10 34	*	6 43	8 19	*	
	Estudio n %	46 40	23 77	16 55	*	2 14	5 12	*	
<i>Sistólica 24 horas (mmHg)</i>		121 13	108 8,6	121 8,7	**	116 7	131 11	**	
<i>Diastólica 24 horas (mmHg)</i>		77 9	68 5	79 5	**	84 4	72 9	**	
<i>Sistólica diurna (mmHg)</i>		125 14	113 10	125 9	**	121 7	135 13	**	
<i>Diastólica diurna (mmHg)</i>		80 10	71 8	81 7	**	76 4	88 9	**	
<i>Sistólica nocturna (mmHg)</i>		114 13	103 9	115 11	**	107 7	122 12	**	
<i>Diastólica nocturna (mmHg)</i>		71 10	62 6	74 6	**	65 3	77 9	**	
Alteración del patrón circadiano		50 43	8 27	19 63	**	2 14	21 50	**	
Dipper n %		66 57	22 73	11 37	**	12 86	21 50	*	
Patrón circadiano n %	Non-dipper n %	44 38	8 27	15 50		2 14	19 45		
	Riser n %	5 4	0 0	3 10		0 0	2 5		
	Extreme-dipper n %	1 1	0 0	1 3		0 0	0 0		
** $p \leq 0,05$, * $p > 0,05$									
RCV: Riesgo cardiovascular. Variables cuantitativas expresadas en Media y desviación estándar									

También se realizó un contraste de hipótesis para valorar si existía diferencia en cuanto a la variabilidad de la presión arterial, no encontrándose diferencias significativas entre los pacientes clasificados como normotensos en consulta ni entre los clasificados como hipertensos, en relación con los resultados de la MAPA – a excepción del coeficiente de variación de la presión arterial. Así, el coeficiente de variación de la presión arterial sistólica y diastólica del resumen de 24 horas fue mayor

en los pacientes con hipertensión sostenida respecto a los pacientes con hipertensión clínica aislada 11,1 (DS 4) vs. 10 (DS 3) y 7 (DS 1) vs. 5 (DS 2), ($p=0,03$).

Se encontró así mismo que en los pacientes con hipertensión enmascarada se inició tratamiento con fármacos antihipertensivos en el 33% de los casos (10 pacientes). Entre los pacientes con hipertensión de bata blanca se trataron con antihipertensivos a 3 pacientes (25%) y en los pacientes con hipertensión sostenida a 27 (65%). Los pacientes con hipertensión sostenida fueron tratados con asociaciones de fármacos antihipertensivos más frecuentemente (4 pacientes) que los pacientes con HCA o con HTAE, que se trataron en todas las ocasiones con monoterapia.

6.3. VALORACIÓN DEL RIESGO VASCULAR MEDIANTE LAS ESCALAS DE USO COMÚN Y POTENCIAL USO DE LA MAPA.

Se analizó la puntuación por SCORE, Framingham y Regicor en los diferentes grupos de presión arterial, encontrándose que el riesgo vascular era significativamente distinto. Tras el análisis con el test de ANOVA para los resultados de Framingham y Regicor se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre Hipertensión Clínica Aislada (HCA) e Hipertensión enmascarada (HTAE) y normotensión (NT), pero no en las otras comparaciones. En el caso de los resultados de puntuación por SCORE, hubo diferencias entre HCA, NT e HTAE, pero también fue significativa la diferencia entre HTS e HCA (*Gráfico 19*).

También se encontró que los pacientes con riesgo bajo por Framingham, Regicor y SCORE presentaron mayor proporción de patrón circadiano alterado que los pacientes con riesgo moderado y riesgo alto, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se hallaron diferencias entre grupos en los datos de variabilidad de la presión arterial. Según la clasificación por Framingham y Regicor, pero no por SCORE, los pacientes con riesgo bajo tuvieron menor variabilidad de la presión arterial sistólica (en todos los registros) que los pacientes con riesgo moderado y riesgo alto, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). También se encontraron diferencias en el coeficiente de variación del resumen de 24 horas relativo a la presión arterial sistólica y diastólica entre los pacientes con riesgo bajo y riesgo alto por Framingham ($p < 0,05$), mientras que no hubo diferencias entre los pacientes con Framingham de riesgo moderado y los pacientes con riesgo bajo o alto [1,64 mmHg de diferencia para el CVPAD (IC 95% 0,44 – 2,83)], para el coeficiente de variación de la presión arterial sistólica [2,14 mmHg (IC 95% 0,42-3,87)]

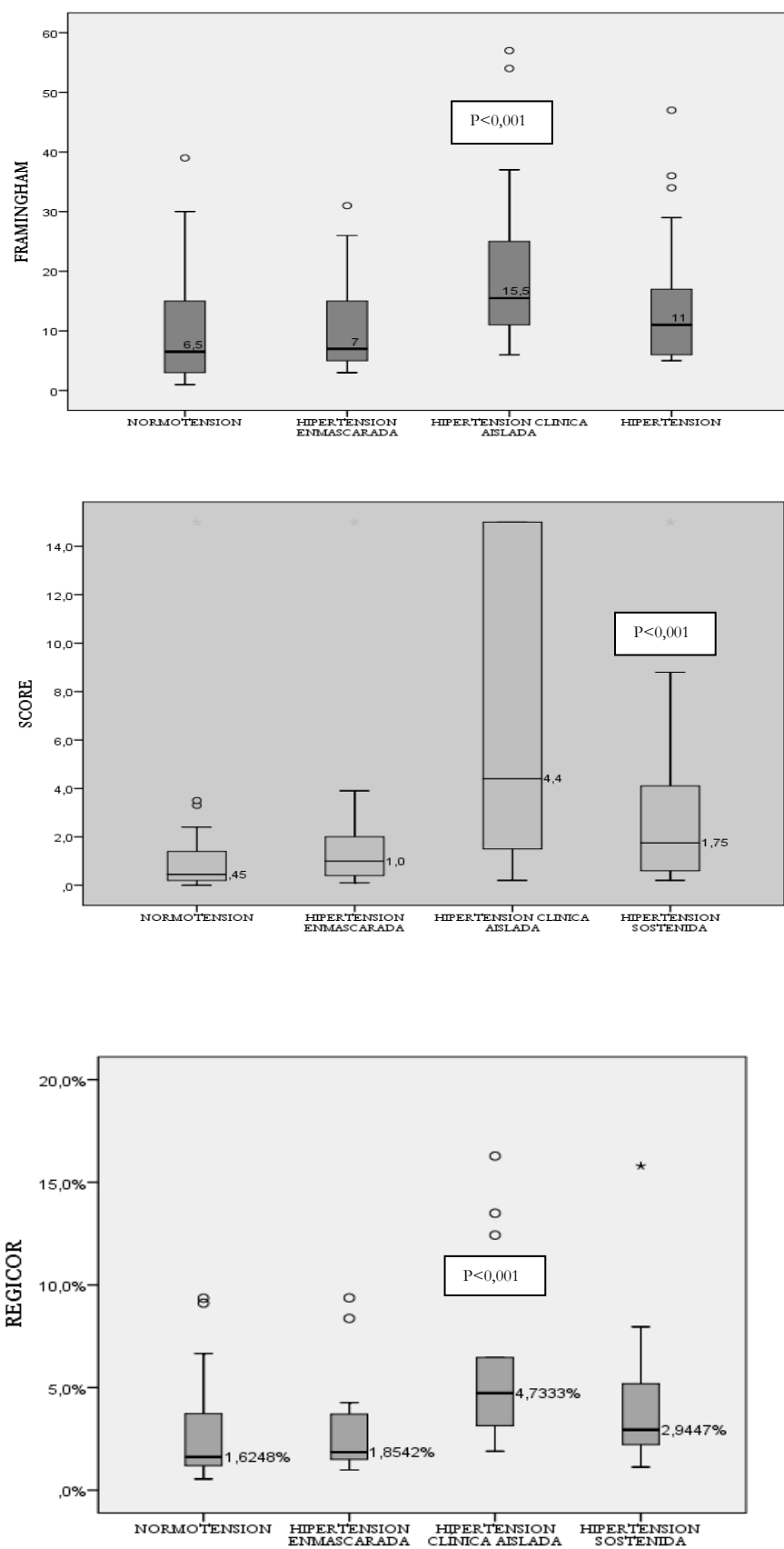


Gráfico 20. Medianas de las escalas de riesgo (Framingham, SCORE, Regicor) por tipos de la MAPA

Tal y como se aprecia en el [Gráfico 21](#), los pacientes fueron reclasificados tras los resultados de la MAPA en diferentes proporciones en función del estrato de riesgo y la escala de riesgo empleada. Así, según Framingham, de los pacientes de riesgo bajo que en su mayoría fueron normotensos según la presión en consulta (36), la mitad (18) tenían hipertensión enmascarada. Sólo 2 de los 20 pacientes hipertensos en consulta de este grupo tuvieron hipertensión clínica aislada por MAPA (10%). De los pacientes de riesgo moderado, 16 tuvieron la presión normal en la consulta, y de ellos, también la mitad (8) tuvieron hipertensión enmascarada. En este grupo el 27% tuvieron hipertensión clínica aislada. Mientras que los de riesgo alto siguieron manteniendo la proporción de hipertensión enmascarada en el 50%, siendo esta entidad identificada en 4 pacientes de los 8 que tuvieron presión normal; además se encontró que la proporción de hipertensión de bata blanca en este estrato ascendió al 40% (6/15) de los pacientes que tuvieron la presión alta en la consulta. Dicho de otro modo, el 50% de los pacientes clasificados como riesgo bajo o moderado podrían no estar en el estrato de riesgo correcto por tener un riesgo real superior. De forma inversa, el 27% de los individuos con riesgo moderado y el 40% de los de riesgo alto tendrían un riesgo vascular inferior al estimado.

Se realizó el mismo proceso con las escalas de Regicor y SCORE, tal y como se puede ver en el [Gráfico 21](#), donde se mantuvieron similares las proporciones de sujetos reclasificados por la MAPA. De este modo, el 48% de los pacientes normotensos en el estrato de bajo riesgo por SCORE, el 55% de riesgo intermedio y el 50% de riesgo alto tuvieron hipertensión enmascarada. Mientras que el 15% y 19% de los pacientes con bajo riesgo y moderado respectivamente, tuvieron hipertensión clínica aislada. Este porcentaje ascendió al 50% en los pacientes de alto riesgo.

En el caso de Regicor el 52% de los pacientes normotensos con riesgo bajo tuvieron hipertensión enmascarada, el 29% de los normotensos de riesgo moderado y ninguno en riesgo alto porque no hubo pacientes normotensos en este estrato. En cuanto a la hipertensión clínica aislada, se objetivó en 18% de los pacientes de bajo riesgo, 26% de riesgo moderado y 25% de riesgo alto.



Gráfico 21. Reclasificación de los pacientes en función del diagnóstico obtenido con la MAPA en comparación con el resultado de la presión arterial en consulta en los diferentes estratos de riesgo y para las escalas de Regicor, Framingham y SCORE

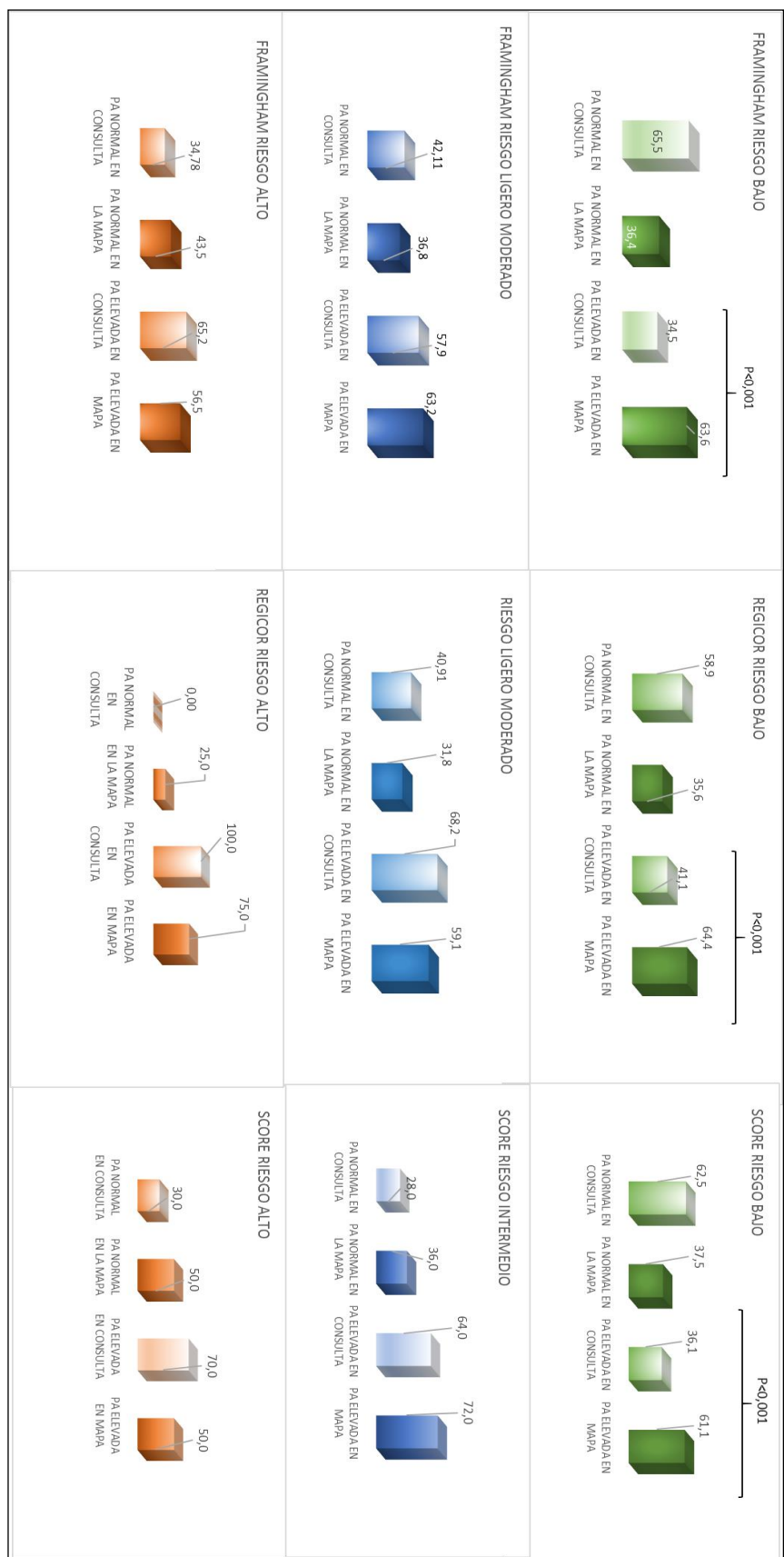


Gráfico 22. Distribución del número de pacientes en cada estrato de riesgo en función de la prueba utilizada (medida de la presión arterial en la consulta vs medida de la presión arterial por MAPA)

En el análisis estratificado en los grupos de riesgo bajo, moderado y alto según las escalas de Regicor, SCORE y Framingham, comparando las diferencias entre el uso como prueba diagnóstica de la MAPA comparada con la toma de presión arterial en la consulta, se obtuvieron los siguientes resultados (*Gráfico 22*): en los pacientes de alto riesgo por Regicor, hasta el 25% de los individuos se diagnosticaban de forma distinta mediante la MAPA que mediante la presión arterial medida en consulta; medida por Framingham y SCORE la diferencia fue del 9% y el 20% respectivamente. En los pacientes de riesgo moderado, el 9% de los individuos por Regicor, el 4% por el SCORE y el 5% por Framingham se reclasificaban tras el uso de la MAPA. En el estrato de bajo riesgo, 63% 33% y 25% de los pacientes fueron reclasificados mediante la MAPA, en función de la escala con la que se le calculase el riesgo (Framingham, Regicor y SCORE), siendo estas diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,001$).

6.4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA MAPA

La mediana de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue de 44,5 meses (p25-p75: 27-84,8).

Durante el seguimiento se registraron un total de 21 eventos menores, lo que constituía que el 18% de la muestra tuvo un evento. Los eventos menores que se encontraron fueron aparición de microalbuminuria en 5 casos, descenso moderado del filtrado glomerular (EFG entre 60ml/min y 30 ml/min) en 13 pacientes, presencia de velocidad de onda de pulso >12 m/seg en 3 pacientes y aparición de hipertrofia ventricular que no existía previamente en 2 pacientes.

Además se contabilizaron 5 eventos mayores, de los cuales 2 fueron de etiología vascular (infarto agudo de miocardio). Los otros tres casos fueron muertes de causa no vascular (neoplasia de origen pulmonar, sepsis en postcirugía abdominal y neumonía neumocócica grave).

El tiempo libre de evento menor fue de 79,8 meses de media EE 3,192 (IC 95% 73,6 – 86,1). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con HTAE, HTCA e HS frente al grupo de normotensos: [HR: 2,16 EE 1,33 (IC 95% 0,65 – 7,20)], [HR 1,8 EE 1,6 (IC 95% 0,42 – 5,4)] y [HR 1,57 EE 0,99 (IC 95% 0,42 – 5,44)] respectivamente.

El tiempo hasta evento mayor fue de 92,1 meses de media (IC 95% 88,8-95,4). No hubo ningún evento mayor en los pacientes del grupo de NT ni en el grupo de HCA, aunque el resultado del *log-rank test* no permitió establecer diferencias.

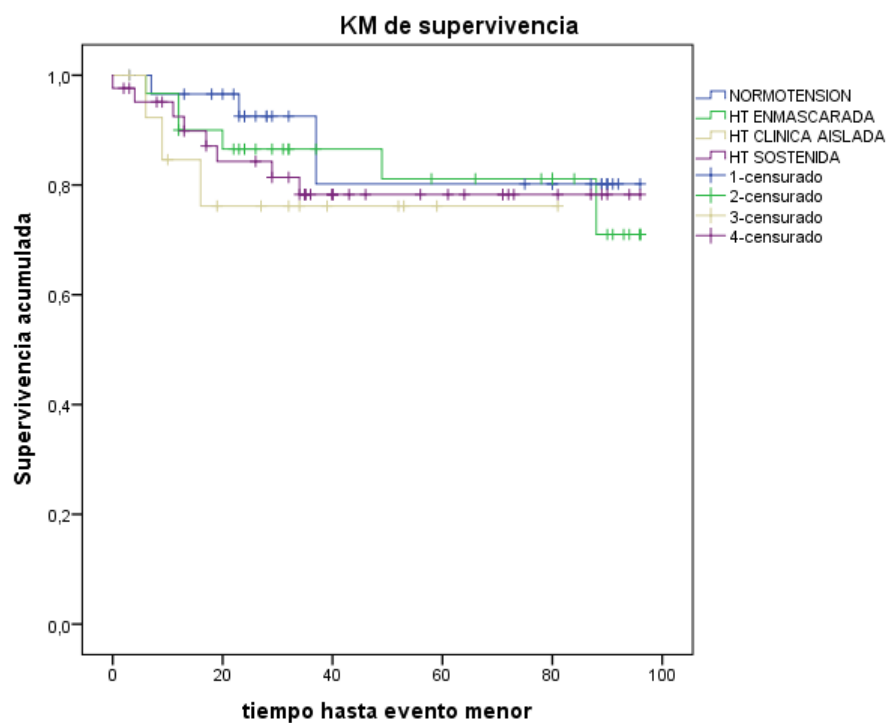
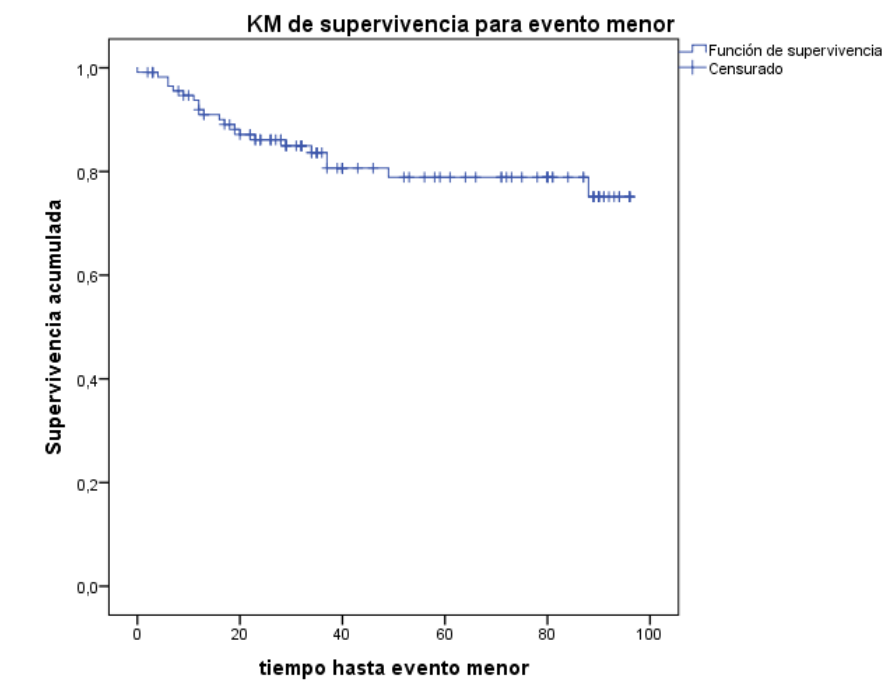


Gráfico 23. Tiempo en meses hasta aparición de un evento menor, y tiempo en meses hasta aparición de un evento menor en el análisis estratificado por grupos.

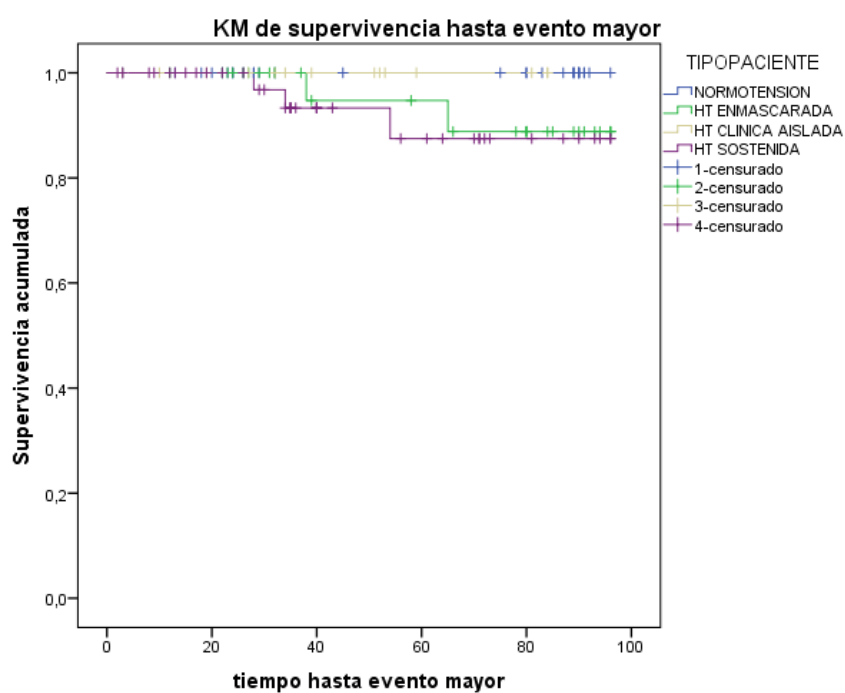
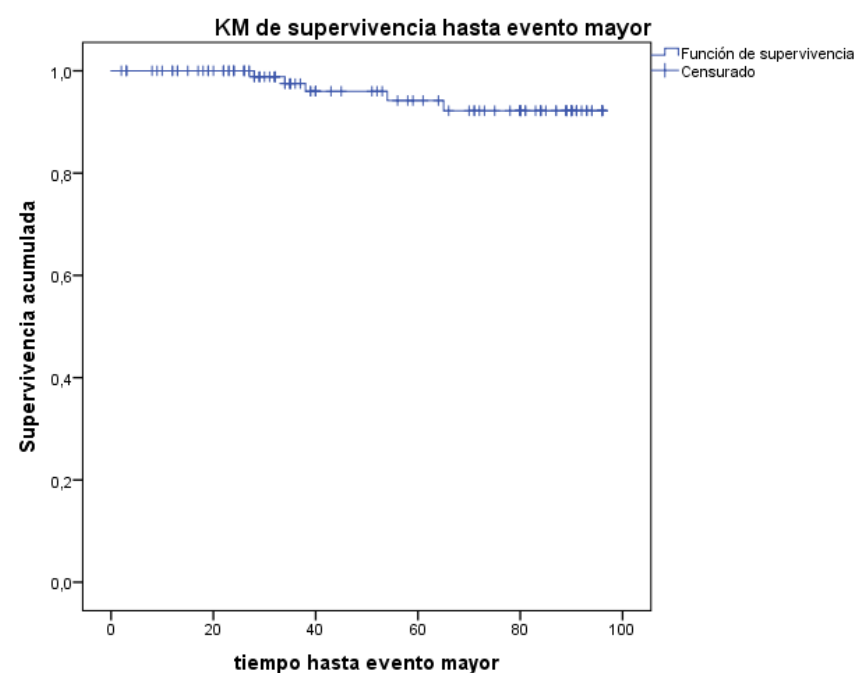


Gráfico 24. Tiempo en meses hasta aparición de un evento mayor y tiempo en meses hasta aparición de un evento mayor en el análisis estratificado por grupos.

El tiempo libre de cualquier evento fue de 77 meses (IC 95% 71-84) , y se describe en la [Tabla 10](#) la diferencia entre los pacientes que tuvieron normotensión, hipertensión

clínica aislada, hipertensión enmascarada e hipertensión sostenida. La estimación de riesgos frente al grupo de normotensos fue HR 1,78 EE 1,55 (IC 95% 0,7-7,6) en los pacientes con HCA, HR 2.14 EE 1.31 (IC 95% 0.65-7.12)] en los paciente con HTAE, y HR 2.36 EE 1.4 (IC 95% 0.71 - 7.6) en los pacientes con HS.

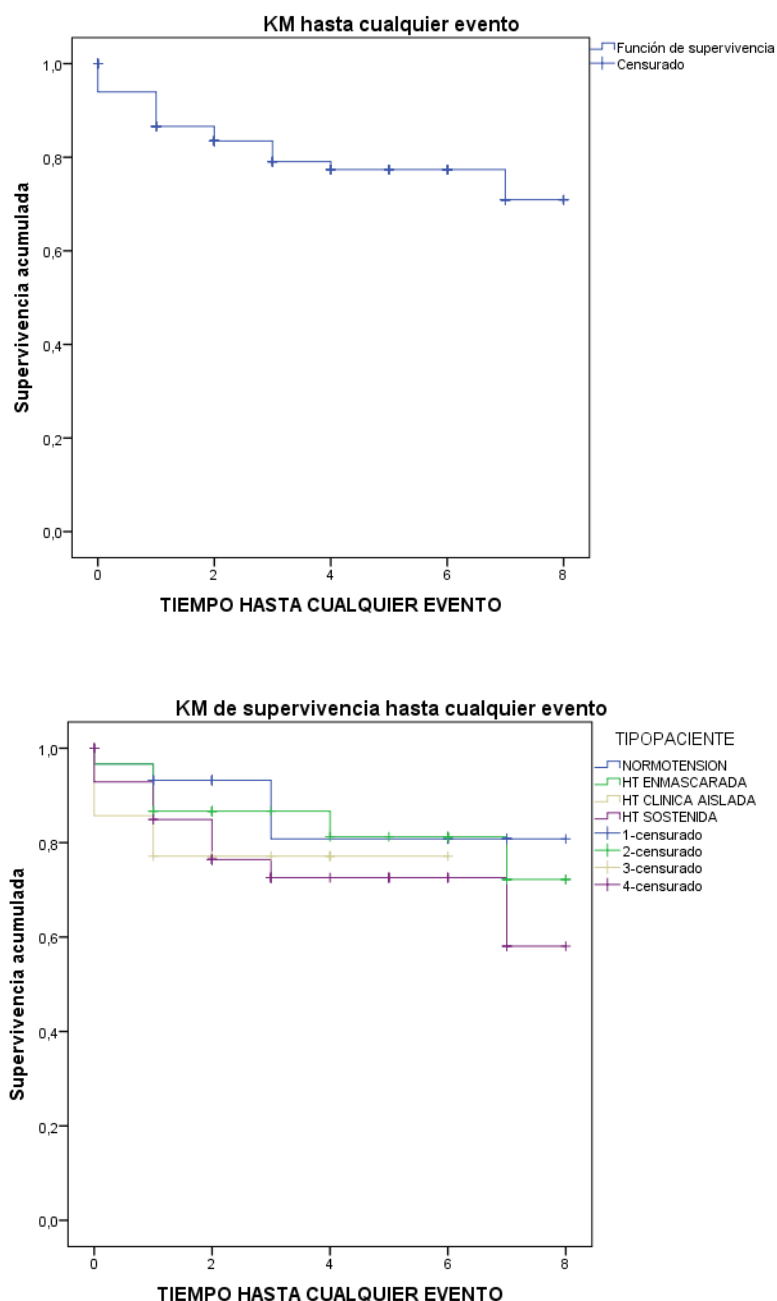


Gráfico 25. Tiempo en meses hasta la aparición de cualquier evento y tiempo en meses hasta la aparición de cualquier evento según análisis estratificado por grupos.

La curva de supervivencia puede verse en el gráfico. La diferencia entre los grupos no alcanzó la significación estadística.

Tabla 10. Tiempo libre de evento estratificado por grupos Normotensión (NT), Hipertensión enmascarada (HTAE), hipertensión clínica aislada (HCA) e Hipertensión sostenida (HS).

TIPO DE PACIENTE	MEDIA hasta cualquier evento (meses)	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Normotensión	82,715	70,858	94,573
Hipertensión enmascarada	81,416	70,452	92,379
Hipertensión clínica aislada	64,192	47,538	80,847
Hipertensión sostenida	72,595	60,948	84,241

La posibilidad de tener un **evento mayor** no se relacionó con la presión arterial medida en consulta, mientras que sí estuvieron relacionadas la presión arterial sistólica y diastólica de la MAPA en todos los intervalos, además de la variabilidad de la presión arterial sistólica de 24 horas (PASV24h): HR 1,25 (IC 95% 1,01-1,55), y la variabilidad de la presión arterial sistólica nocturna (PASVn): HR 1,23 (IC 95% 1,04-1,46). El antecedente de sida: HR 1,14 (IC 95% 0,93-1,06) (p=0,06) no alcanzó la significación estadística aunque se incluyó en el modelo multivariante

Tabla 11. Relación de las presiones arteriales obtenidas por la MAPA y la probabilidad de evento mayor.

VARIABLES	EVENTO MAYOR	DIFERENCIA DE MEDIAS (DS)		HR	IC 95%	p
PA SIST 24H mmhg	Evento si	144,60	11,675	1,19	1,07-1,3	0,004
	Evento no	119,84	11,947			
PA DIAST 24 H mmhg	Evento si	94,40	10,310	1,17	1,08-1,3	0,006
	Evento no	76,41	8,489			
PA SIST DIA mmhg	Evento si	147,20	14,755	1,20	1,07-1,3	0,011
	Evento no	123,87	12,844			
PA DIAST DIA mmhg	Evento si	95,20	15,531	1,15	1,06-1,23	0,008
	Evento no	79,66	9,605			
PA SIST NOCHE mmhg	Evento si	137,60	14,656	1,09	1,05-1,15	0,003
	Evento no	112,68	12,039			
PA DIAST NOCHE mmhg	Evento si	89,60	11,305	1,15	1,07-1,23	0,004
	Evento no	70,27	8,587			
Modelo ajustado por Framingham y antecedente de sida						

Las escalas de Framingham y Regicor (pero no SCORE) también se asociaron a la probabilidad de sufrir un evento mayor durante el seguimiento. Tras ajustar en el análisis multivariante por Framingham y antecedente de sida, todas se mantuvieron significativas. No ocurrió lo mismo para la variabilidad de la PASV24h ni la PASVn, que no demostraron ser estadísticamente significativas tras incluirlas en el análisis multivariante.

La probabilidad de tener un **evento menor** se relacionó con la edad, es decir, los pacientes de mayor edad tuvieron más eventos menores: 54,1 años (DS 8,7) vs. 48,5 años (DS 8,3) ($p<0,007$), HR de 1,06 (IC 95%: 1,01-1,12). También se relacionó con el antecedente de diabetes mellitus, HR= 1,49 (IC 95%: 1,14-7,5) y con el filtrado glomerular (FG), HR 0,97 (IC 95%: 0,95-0,99). Los resultados de Framingham, SCORE y Regicor también predijeron la aparición de eventos menores. No se encontró en estos pacientes relación entre las presiones de la MAPA y la aparición de eventos menores.

Se relacionó con el riesgo de sufrir **cualquier evento** la presión arterial sistólica en la MAPA en el resumen de 24 horas: HR 1,04 (IC 95% 1,01-1,07), en el periodo diurno: HR 1,02 (IC 95% 1,02-1,06) y en el periodo nocturno: HR 1,03 (IC 95%: 1,01-1,06). También se relacionó el riesgo de sufrir cualquier evento con el antecedente de diabetes mellitus, HR 1,29 (IC 95% 1,03-2,05), el FG basal HR= 0,97 (IC 95%: 0,98-0,99) ($p=0,002$), y la edad HR 1,07 (IC 95%: 1,02-1,13), todas se mantuvieron como factores pronósticos independientes en el análisis multivariante.

Tabla 12. Relación de las presiones arteriales obtenidas por la MAPA y la probabilidad de cualquier evento.

VARIABLES	EVENTO MAYOR	DIFERENCIA DE MEDIAS (DS)		HR	IC 95%	p
PA SIST 24H mmHg	Evento si	126,38	13,240	1,04	1,01-1,07	0,018
	Evento no	119,48	12,551			
PA SIST DIA mmHg	Evento si	129,75	14,131	1,05	1,01-1,09	0,011
	Evento no	123,61	13,388			
PA SIST NOCHE mmHg	Evento si	118,50	14,056	1,05	1,01-1,10	0,009
	Evento no	112,51	12,643			
Modelo ajustado por Framingham y FG						

DISCUSIÓN



7. DISCUSION

7.1. VALORACIONES GENERALES

En este trabajo se demuestra la utilidad de la MAPA en los pacientes VIH como complemento para realizar una estimación más certera del riesgo cardiovascular.

De manera global, el uso de la MAPA es bastante limitado durante el seguimiento de estos pacientes, a pesar de que el paciente con VIH tiene más riesgo vascular que la población general y este hecho podría constituir una razón específica que justificara la utilización de esta prueba. Sin embargo, se trata de la mayor cohorte de uso clínico de la MAPA en el ámbito hospitalario. Si bien es cierto que 46 pacientes se habían realizado la MAPA porque participaban en ensayos clínicos, setenta pacientes habían realizado la MAPA por petición libre del médico que les estaba atendiendo. En toda la cohorte el resultado de la MAPA y la intervención sobre el riesgo vascular se hizo de acuerdo a la práctica clínica habitual. En cuanto al seguimiento, se trata de la única cohorte con seguimiento posterior a la realización de la MAPA. Estas circunstancias hacen que, a pesar del número limitado de pacientes incluidos, este estudio aporte información sobre el uso de la MAPA en práctica clínica, inédita hasta la actualidad.

Uno de los puntos débiles del estudio y que dificulta la interpretación de los datos es que la población que se describe no es homogénea, ya que sólo se excluyeron los pacientes menores de 18 años y los pacientes tratados con antihipertensivos, dando cabida a sujetos con características clínicas muy distintas en variables que podrían incidir en la presión arterial (posible sesgo de selección). Existe una circunstancia, dentro de la heterogenicidad de la muestra, que unifica parcialmente a la misma; esta circunstancia es la razón que propicia la solicitud de la MAPA. De este modo, hasta el 25% de la muestra se realizaron la MAPA por presencia de enfermedad vascular subclínica o alto riesgo vascular, mientras que el 35% lo hicieron por dudas en el diagnóstico de hipertensión (discordancia entre presiones entre visita y visita entre otras pero presencia valores altos en consulta). Es por esta razón, que de forma global,

que la muestra fue más homogénea de lo que podría presuponerse. Por otra parte, el hecho de que se trate de un estudio observacional lleva implícito alguno de los sesgos característicos de este tipo de estudios, como el sesgo de información y la ausencia de algunos datos que podrían haber sido relevantes en la generación de conclusiones, por ejemplo parámetros de biometría tales como el IMC o el perímetro abdominal.

Los pacientes incluidos en esta cohorte tenían de media 49 años, que en comparación con los pacientes atendidos en la consulta de Infecciosas de nuestro hospital es ligeramente más alta – pacientes incluidos en la cohorte CoRIS del Hospital de La Princesa en el año 2013 la media de edad en aquel momento era 44 años (datos propios) – mientras que otros pacientes pertenecientes a la cohorte de sujetos en tratamiento con biterapias y monoterapias de este mismo hospital tenían una media de edad de 51 años en 2014 ¹¹⁴. En las mencionadas cohortes, el porcentaje de mujeres y la distribución de factores de riesgo para la adquisición de VIH fueron similares a nuestra muestra.

En relación con otras cohortes nacionales, los pacientes con MAPA comparado con la cohorte VACH tuvieron una edad similar (media de edad 44,6 años en el año 2010 y 48 años en 2014)¹¹⁵ y fueron algo más mayores que la cohorte PISCIS, con solamente el 10% de pacientes con edad superior a 50 años en el año 2008 ¹¹⁶. La proporción de mujeres y UDI en estas cohortes fueron similares a nuestra muestra.

Comparando estos pacientes con los pertenecientes a otras cohortes internacionales, los pacientes son más mayores que los pacientes con hipertensión al diagnóstico de la “Cohorte Suiza” (43 años de mediana en 2013) ¹¹⁷ mientras que en la “Cohorte de veteranos” (VACS) ¹¹⁸, la media de edad fue igual que la de nuestra cohorte de pacientes con MAPA.

En cuanto al resto de factores de riesgo cardiovascular, son superponibles a las cohortes mencionadas. Por ejemplo, en la cohorte VACH española la prevalencia tabaquismo fue de 56% y la de diabetes en el 21%; esta cohorte presenta unas tasas de dislipemia mayores que la de nuestros pacientes con MAPA (72). En la cohorte de pacientes hipertensos suiza estos factores de riesgo fueron también similares: 60% de tabaquismo en los pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión y 8% de

diabetes, proporciones muy parecidas a las que se describen en la cohorte de veteranos en EE.UU ¹¹⁸.

El tiempo desde el diagnóstico fue muy similar en los pacientes analizados a los de la cohorte VACH (199 meses de seguimiento) y también la proporción de pacientes con antecedentes de sida, el 30% del total. En cuanto a la exposición a tratamiento antirretroviral, en nuestra cohorte fue de 123 meses de exposición total a TAR.

En cuanto a la estratificación según las escalas de riesgo, los datos que aportamos son paradójicos, ya que pese a que el 15% tenían diabetes mellitus, el 43% dislipemia, y el 40% tabaquismo, hasta el 47% de los pacientes por Framingham, el 61% por SCORE y el 78% por Regicor tenían un riesgo estimado bajo de sufrir un evento cardiovascular.

En suma, aunque exista un sesgo de selección por las características del estudio, esta cohorte es superponible a otras que analizan el riesgo vascular en los pacientes VIH, y constituye una parte de la población atendida en las unidades de VIH con características particulares en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, los factores de riesgo vascular y la exposición a fármacos antirretrovirales. Los resultados que se exponen son, por tanto, aplicables a la población general infectada por VIH.

Si se analiza la situación de los pacientes en el momento de la MAPA, se puede apreciar que los pacientes se encontraban con buen estado inmunológico, con una media larga de tiempo con carga viral indetectable (99 meses). Aunque debe atenderse al hecho de que dadas las dos premisas anteriores, la media del cociente CD4/CD8 fuese en el momento de la MAPA inferior a 0,7, lo que podría estar asociado a un mayor riesgo vascular ¹¹⁹.

En el conjunto de la muestra, las cifras medias de lípidos estuvieron en valores dentro de la normalidad, si bien el 30% de los pacientes tomaba tratamiento hipolipemiente con estatinas. Aunque el porcentaje de diabéticos fue del 15%, es reseñable que la muestra presentaba una media de glucosa basal en ayunas de 107 mg/dL, resultado compatible con una alteración del metabolismo de la glucosa. Aunque éste hallazgo podría estar en el contexto de síndrome metabólico, tanto las cifras de triglicéridos como, sobre todo, las cifras de HDL colesterol medias también estuvieron en rangos

normales. Vale la pena intentar interpretar el valor medio del colesterol HDL (54 mg/dl), que pudiera estar en relación con la alta proporción de pacientes en tratamiento con efavirenz ¹²⁰.

La media de presión arterial sistólica en la consulta de la población a la que se hizo la MAPA fue 133 mmHg y la de diastólica de 84 mmHg, estas medias se encuentran en el límite alto de la normalidad. En cuanto a la clasificación del rango de hipertensión, la mayoría de los pacientes se encontraron en el rango de prehipertensión o hipertensión grado 1 (57% de los sujetos clasificados en una de las dos categorías). Esto hace probable que la MAPA resulte especialmente útil para detectar falsos positivos o falsos negativos con respecto a la presión en consulta, precisamente en esta línea gris del espectro.

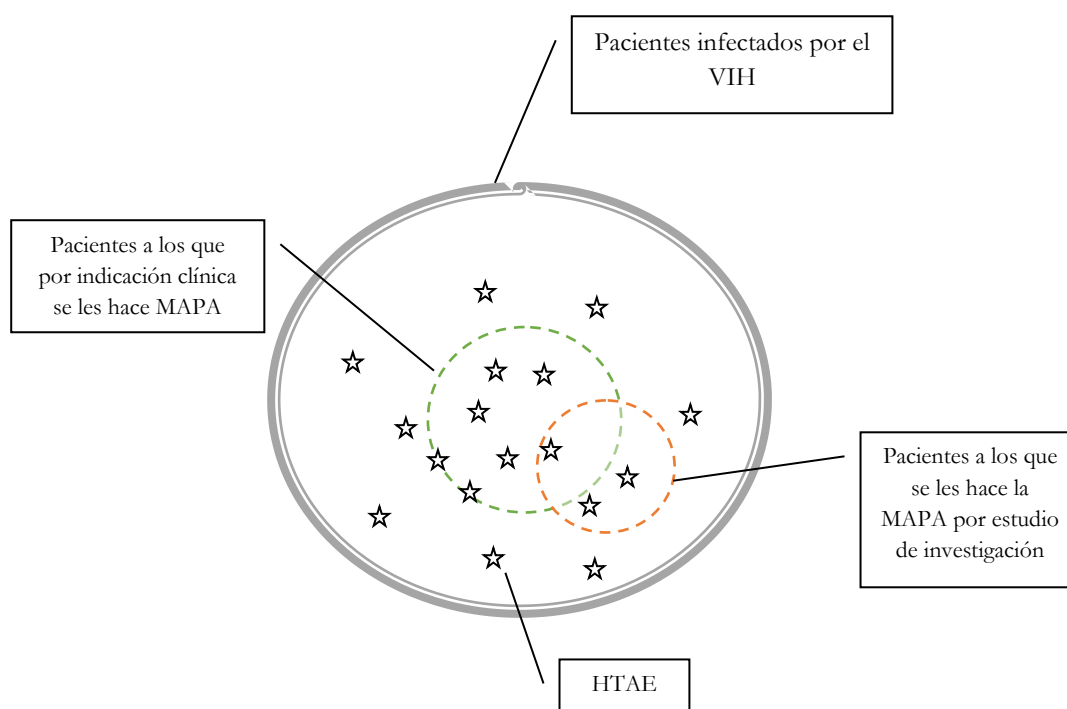
De hecho, en nuestra cohorte, el uso de la MAPA fue altamente rentable, ya que aportó al diagnóstico clásico mediante la medida de presión en la consulta (información discordante sobre la presión arterial) en el 50% de los pacientes normotensos y en el 33% de los pacientes con hipertensión, gracias a la posibilidad de detección de hipertensión enmascarada y del “fenómeno de la bata blanca” que sucede cuando se realiza la medida habitual en la consulta.

Se considera que la información sobre la presión arterial que aporta la MAPA es hoy en día el *gold standard* del diagnóstico de hipertensión. La MAPA es capaz de medir la presión en las condiciones “naturales” del sujeto y es un predictor más robusto de complicaciones cardiovasculares que la presión arterial medida en consulta ¹²¹. La utilidad de la medida de la presión arterial en la consulta como prueba fue baja en comparación con la MAPA, basándonos en los resultados de sensibilidad (58,3%) y de especificidad (68,2%) y en el índice kappa (0,248). Dado que aunque se sospeche que los pacientes con VIH tienen más hipertensión enmascarada que la población no infectada, no conocemos la prevalencia, es posible que el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo que encontramos estén afectados parcialmente por una mayor prevalencia de hipertensión enmascarada en nuestra muestra. Resultados similares se han reportado sobre el uso de la MAPA en población sana, validando que

la presión ambulatoria en población sana y trabajadora, infraestima las cifras de hipertensión, con un índice de acuerdo del 0,29 ¹²².

Como se ha revisado con anterioridad, esta selección de pacientes motivada por la propia solicitud de la MAPA, reconocería a una proporción de pacientes con las características que se han desglosado (más de 10 años desde el diagnóstico de VIH, edad mayor de 45 años, más de 10 años de exposición a tratamiento antirretroviral, tabaquismo y dislipemia en más del 50% de los casos, entre otros factores).

En cuanto a la descripción de los diferentes tipos de HTA encontrados con la MAPA, se halló que 14 pacientes (12%) tenían hipertensión de bata blanca y 30 (26%) de la muestra tenían hipertensión enmascarada. El resto correspondió a los tipos “coincidentes” con la presión arterial en la consulta: 30 individuos fueron normotensos (26%) y el 42 individuos (36%) fueron hipertensos por ambas medidas.



El hallazgo de individuos con hipertensión de bata blanca en un 25% de los pacientes hipertensos, corresponde a las cifras encontradas por otros autores, aunque los datos publicados en la población VIH son escasos. Manner *et al.* encontraron exactamente la misma proporción en una cohorte noruega de 77 pacientes VIH hipertensos por

presión arterial tomada en consulta a los que se les realizó MAPA ¹²³. J.I. Bernardino y colaboradores, en su trabajo sobre una cohorte de 44 pacientes hipertensos a los que se les realizó una MAPA, encontró que hasta en el 39% de los casos existía hipertensión clínica aislada^{1 24}. En una carta al director de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, otro grupo español hace referencia a la utilidad de la MAPA en el paciente VIH por su capacidad de descartar pacientes con fenómeno de alerta o de bata blanca frente a los pacientes realmente hipertensos, comentando que en una experiencia sobre 29 pacientes encontraron un 59% de hipertensión clínica aislada (si bien no explica la metodología empleada en el diagnóstico de hipertensión en consulta). En su nota resaltan que, dada la alta frecuencia con que estos pacientes están polimedicados, descartar hipertensión sostenida podría ser de gran utilidad en orden de evitar interacciones farmacológicas y potenciales efectos adversos al ser la medicación antihipertensiva innecesaria en este contexto ¹²⁵.

En otras cohortes de población no infectada, la proporción de hipertensión clínica aislada estuvo alrededor del 20% de los pacientes hipertensos en el entorno nacional ¹²⁶, y este dato oscila entre el 15% y el 30% entre los pacientes con diagnóstico de hipertensión en consulta que no reciben tratamiento farmacológico para la hipertensión ¹²⁷.

Aunque no podrían extenderse las conclusiones a la población VIH dada la ausencia de datos al respecto, el instaurar tratamiento antihipertensivo en los pacientes con hipertensión clínica aislada es controvertido. Hay estudios que afirman que estos pacientes no tienen hipertensión y por tanto no tienen RCV, en cambio hay otros estudios que afirman que el riesgo de enfermedad clínica y subclínica es mayor en los pacientes con HCA que en los pacientes normotensos, si bien es mucho menor que en los pacientes realmente hipertensos ^{128,129}.

Si bien en esta muestra de pacientes, la presencia de HTCA fue similar a la encontrada en otras cohortes VIH y también similar a la descrita en la población no infectada, la prevalencia de hipertensión enmascarada en cambio fue alta y resulta un punto fundamental de debate en esta tesis.

Como ya ha sido señalado anteriormente, la alta frecuencia con la que los pacientes con presión $\leq 140/90$ mmHg (normotensos en consulta) tenían valores alterados en la MAPA condiciona la validez de la presión arterial en consulta como prueba diagnóstica. También se ha discutido que este trabajo no estaba expresamente diseñado para calcular la prevalencia de la hipertensión enmascarada. No se puede inferir que esta cifra corresponda a toda la población infectada con VIH porque la muestra no es representativa de la población, ya que el muestreo no fue aleatorio de entre todos los pacientes en seguimiento en la consulta. En otros trabajos publicados sobre pacientes VIH normotensos en consulta que realizaron una MAPA, se han encontrado proporciones altas e inesperadas de hipertensión enmascarada.

En un estudio piloto previo realizado en nuestro centro, en el que no se pudo garantizar la aleatoriedad de la muestra, se había encontrado una prevalencia de HTAE del 30% ¹⁰⁷. Se encuentran en la literatura científica tres experiencias más sobre la proporción de HTAE en pacientes con VIH, dos de las cuales se llevaron a cabo sobre cohortes de pacientes sudafricanos y sólo una sobre pacientes europeos. Así, Ware *et al.* ¹⁰⁹ en un trabajo realizado en Sudáfrica, encontraron que sobre una serie de 101 pacientes, la medición en consulta de la presión arterial diagnosticó a 18 pacientes, mientras que entre los pacientes normotensos en consulta, la MAPA diagnosticó 33, luego la prevalencia de hipertensión enmascarada fue del 41% en esa población. El otro trabajo realizado sobre pacientes VIH en Sudáfrica, Schutte *et al.* ¹³⁰ hallaron que en una población de 81 pacientes sin diagnóstico previo de hipertensión, el 48% tenían hipertensión enmascarada. En este caso solamente el 15% de los 81 pacientes tuvieron hipertensión sostenida. En cuanto a la experiencia europea, los resultados de RECOVIH según refiere el abstract sobre una población de 253 pacientes franceses, el 57% con hipertensión ya conocida y 104 no hipertensos conocidos, se encontró que la prevalencia de hipertensión no diagnosticada fue de 22% (25 pacientes), de ellos el 50% tenían hipertensión enmascarada (12), lo que supone una prevalencia del 12%. De lo que puede extraerse del apartado de material y métodos del abstract, se definió hipertensión enmascarada si la presión en consulta era $\leq 140/90$ mmHg y si el resumen de la MAPA era mayor de 130/80 mmHg, no especificando si se evaluaron los patrones nocturno y diurno. Aun así, en nuestra muestra, hasta el 20% de los pacientes,

utilizando esta misma definición de HTAE, se clasificarían como hipertensos por MAPA. Dado que se trata solamente de un póster es difícil evaluar la veracidad de estos datos, y aunque en la población africana la prevalencia de hipertensión enmascarada es muy alta, los resultados de la población francesa no respaldan los nuestros, y sería necesario evaluar la metodología sobre la que se sustenta dicho hallazgo ¹⁰⁸.

Comparando la prevalencia de hipertensión enmascarada de nuestra cohorte con la que se encuentra en la población general, encontramos cifras por lo general inferiores. Entre los estudios más clásicos, cabe mencionar el estudio poblacional PAMELA en que la proporción de hipertensión enmascarada dentro de los normotensos en consulta fue del 14,5% ¹²⁹, mientras que en la población de Ohasama fue del 23% en relación con todos los pacientes que en el screening fueron normotensos ⁹⁹. De entre los datos más recientemente publicados, destacan los de un estudio en el que se reporta una prevalencia de HTAE del 12,3% (IC 95% 10-14) en una cohorte de sujetos sanos del área metropolitana de Nueva York ¹³¹; de forma evidente la prevalencia en sujetos sanos fue más baja que en nuestra muestra aunque las características de la población no fueron en absoluto superponibles.

Como se ha señalado anteriormente, se conoce en población no VIH que la hipertensión enmascarada se ha asociado con una repercusión sobre órganos diana y sobre morbilidad cardiovascular algo inferior, pero similar, que la hipertensión sostenida¹³². Sin embargo, no hay datos en relación con la repercusión a largo plazo de la HTAE en los pacientes infectados por VIH en términos de morbilidad (enfermedad vascular subclínica) o mortalidad.

La MAPA no solamente permite diagnosticar de forma más veraz la hipertensión, sino que es capaz de definir el ritmo con el que varía la presión arterial a lo largo del día. Por eso en nuestro estudio también se analizaron los patrones relacionados con la presión arterial y los ritmos circadianos. Un 42% de los pacientes tuvieron un patrón circadiano de la presión arterial anómalo (tanto en hipertensos como en no hipertensos previamente). En otros trabajos, como por ejemplo el de Baekken *et. al*, se describe este fenómeno en pacientes VIH con cifras de patrón anómalo (distintos al que correspondería con la normalidad, considerada como “dipper”) mayores que en

controles no infectados (60% de patrones “non-dipper” versus 33% “dipper”) si bien solamente se analizaron los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial ¹³³. Si de nuestra muestra se incluyeran solamente los pacientes con hipertensión por MAPA (HS e HTAE), 40 de 72 pacientes tendrían un patrón circadiano alterado en el registro del MAPA, es decir, un 55%, lo que resulta consistente con los resultados de Baekken y también con los de Bernardino. Otros autores, como Schillaci *et al.*¹³⁴, refieren cifras más bajas en torno al 31% sobre 100 pacientes con hipertensión y presión arterial normal-alta, aunque doble que los controles no infectados con la que se comparaba su estudio. En población general la cifra de “non-dippers” oscila entre el 33% en población general y el 57% en pacientes hipertensos ¹³⁵.

En el metanálisis realizado por Kent *et. al.* se diserta sobre la etiopatogenia de la disrupción del patrón circadiano, aludiendo a la mayor carga de estrés psicosocial a la que viven sometidos estos pacientes, a la mayor prevalencia de trastornos del sueño (insomnio y/o mala calidad del sueño). También menciona como posible causa de las alteraciones del patrón circadiano en los VIH la mayor frecuencia de disautonomía en estos pacientes ¹⁰⁶.

Llama la atención que, en nuestra muestra, hasta un 30% de los pacientes con hipertensión diagnosticada por la MAPA cuyo diagnóstico se llevó a cabo por alteración en los parámetros de presión arterial del periodo nocturno. De este 30%, el 14% pertenecían al grupo de hipertensión enmascarada y 16% al grupo de hipertensión sostenida. No hay datos sobre la hipertensión nocturna en los pacientes con VIH, pero en población general se ha encontrado una fuerte relación de esta entidad con la probabilidad de tener lesión de órgano diana ¹³⁶.

Tabla 13. Estudios en que utilizan la MAPA en población VIH (en países con alto desarrollo económico).

ESTUDIOS	N y características	Controles	Hallazgos
NORUEGA	77 pacientes hipertensos	SI	Dipper 50% mayor que los controles
ITALIA	100 prehipertensión e hipertensión	SI	Presión de pulso y rigidez arterial mayor en los controles. Mayor presión en la MAPA que en consulta en los VIH frente a controles. Mayor patrón non-dipper
ITALIA	60 Hipertensos vs 60 no hipertensos	SI	Hipertrofia ventricular mayor en individuos con VIH e HTA
ESPAÑA	44 Hipertensos	NO	Hipertensión de bata blanca 39%
FRANCIA	106 Sin Hipertensión Conocida	NO	25% hipertensos El 12% con HTAE

En cuanto a los resultados obtenidos con respecto a la variabilidad de la presión arterial intra-individuo, este trabajo es el único en la literatura que desglosa dicha información en sujetos infectados por el VIH. Como se comentó en el apartado correspondiente de la introducción, la variabilidad de la presión arterial se ha asociado de forma independiente con peor pronóstico a nivel cardiovascular. El problema de esta medida ha sido la discrepancia en la definición de la misma, y los diferentes métodos empleados para calcularla, en un completo trabajo publicado en *Hypertension* en 2010, se correlaciona el último quintil de la distribución de la variabilidad con los eventos fatales y no fatales, correspondiendo éstos a 15,3 mmHg y a 11,8 mmHg, para la variabilidad de la PAS y de la PAD respectivamente ⁹⁷. Los pacientes en nuestra muestra tuvieron una media de variabilidad de la presión arterial alta en relación con estas referencias. En otro artículo más reciente se correlaciona el nivel de variabilidad con los eventos, separados de forma dicotómica. El nivel de variabilidad establecido como el límite de la normalidad para la presión nocturna (*cut-off*) fue de 7,8 mmHg. para la presión arterial diastólica. En nuestra muestra la media

de variabilidad de la presión arterial sistólica nocturna fue de 11,77 mmHg. (en el límite de la normalidad), y muy por encima del límite de la normalidad se encontró la variabilidad de la presión arterial diastólica del periodo nocturno, que fue de 10,0 mmHg ¹³⁷, si bien es cierto que no se realizó una corrección matemática ponderada por el tiempo de duración de la noche como proponen los autores por no disponer de esos datos en los registros retrospectivos.

En cuanto al uso de antihipertensivos para el tratamiento de la presión arterial, puede apreciarse en los resultados que los pacientes fueron tratados solamente en el 33% de los casos con hipertensión enmascarada y en el 65% de los casos de los pacientes con hipertensión sostenida. Respecto al tratamiento de la hipertensión sostenida, las guías recomiendan el uso de fármacos antihipertensivos con estándares similares a los de la población general, es decir, en función de la estratificación del riesgo ⁸⁶. Dado que en los pacientes de nuestra muestra, el riesgo medido por las escalas tradicionales fue bajo y la mayoría de los pacientes tenían hipertensión grado 1 o prehipertensión, es probable que el tratamiento farmacológico no se instaurara en estos casos, prefiriéndose el consejo para la modificación de los hábitos de vida y dietéticos.

Los fármacos de elección fueron los IECAS con respecto a otros grupos de antihipertensivos, elección que se sustenta en las posibles interacciones que otros grupos de fármacos podrían tener con los antirretrovirales. Es bien conocida la interacción de los inhibidores de la proteasa con los calcioantagonistas, pero también podría haber interacciones con labetalol, torasemida, doxazosina, dinitrato de isosorbida, indapamida o losartan. En cuanto a los ITIAN, existe potencial interacción con los antagonistas de los canales de calcio, salvo para rilpivirina con la que se pueden usar con seguridad. Existiría así mismo potencial interacción con torasemida, indapamida y dinitrato de isosorbide. Habría que valorar el uso de efavirenz y nevirapina con losartan. No existirían interacciones con valsartan ni olmesartan. En cuanto a las interacciones con los inhibidores de la integrasa, ni dolutegravir ni raltegravir presentarían interacciones para ninguna de las principales familias de antihipertensivos, mientras que elvitegravir/cobicistat podría tener interacciones con los fármacos metabolizados por el citocromo p450, como los bloqueantes de canales

de calcio o el dinitrato de isosorbide, telmisartan, losartan y doxazosina. Además exige mucha cautela el uso de diuréticos de asa concomitantemente con tenofovir¹³⁸.

7.2 EVALUACIÓN SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA INFORMACIÓN APORTADA POR LA MAPA

Como se comentó al inicio de la discusión, existe un sesgo de selección motivado por la propia petición del MAPA, que hace que los pacientes sean más homogéneos de lo esperado, y que por tanto las diferencias encontradas sean pocas aunque con gran validez clínica. Es decir, las diferencias encontradas van a determinar la posibilidad de encontrar hipertensión por la MAPA ante un individuo normotenso en consulta o la probabilidad de encontrar un individuo con un MAPA normal en el caso de tener hipertensión en consulta.

En el primer grupo, normotensos en consulta, se encontró que los pacientes con hipertensión enmascarada fueron más mayores que los normotensos, sin alcanzar la significación estadística, y más frecuentemente varones. No hubo diferencias en cuanto la raza (es más frecuente encontrar esta entidad en individuos de herencia africana, aunque los individuos de esta raza no estuvieron suficientemente representados para establecer diferencias). Los pacientes con hipertensión enmascarada tuvieron con más frecuencia dislipemia y fueron menos fumadores activos; si bien no estaban recogidos los datos sobre exposición previa al tabaco, estas diferencias no fueron significativas a nivel estadístico y sirvieron para equilibrar el grado de riesgo cardiovascular entre ambos grupos. Este dato podría ser no coincidente con las experiencias de otros autores en relación con los factores de riesgo para la hipertensión enmascarada¹³².

No se encontraron diferencias en el grupo de riesgo, ni el uso de drogas recreativas o abuso de alcohol (aunque los pacientes que habían reconocido que tomaban sustancias y el dato constara en la historia clínica fueron pocos, probablemente un porcentaje menor al real).

En población general se conocen como factores de riesgo para la HTAE la exposición al estrés durante la jornada laboral, el tabaquismo activo, la ingesta excesiva de alcohol, la obesidad y el sedentarismo que producen pobre tolerancia al ejercicio, y las

actividades básicas de la vida diaria o la edad avanzada con disminución de la sensibilidad de los barorreceptores.

También cabría mencionar al acortamiento en las horas de descanso, la apnea obstructiva del sueño y el isomnio como factores de riesgo de la hipertensión enmascarada “nocturna” ¹³⁹: en nuestra cohorte, el 14% de los individuos con la MAPA alterada tuvieron hipertensión enmascarada por hipertensión nocturna exclusivamente, sin alteración en los registros de los otros periodos.

No hubo diferencias en cuanto al porcentaje de coinfección por VHC ni de hepatitis crónica. En relación con la historia de infección por VIH no se encontraron diferencias que alcanzaran la significación estadística en el estadio ni en el nadir de CD4, sin embargo sí se encontró que los pacientes con hipertensión enmascarada tenían más tiempo de exposición al VIH y habían estado más tiempo expuestos a fármacos antirretrovirales que los pacientes normotensos. Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de exposición a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos pero no al resto de los grupos.

La relación de la hipertensión con la exposición al tratamiento antirretroviral ha resultado controvertida y hay múltiples artículos publicados al respecto. Dado que no existe mayor prevalencia de hipertensión entre la población VIH ^{66,67}, parece poco probable que el tratamiento antirretroviral sea un factor de riesgo para la misma, sin embargo este dato es reportado en la mayoría de los *papers*.

En la corriente de la no implicación del TAR, se pueden citar contados artículos: en el análisis sobre una cohorte del sudeste asiático y pacífico, reducen la asociación de la hipertensión en el VIH a los factores de riesgo cardiovascular clásicos como el índice cintura cadera y la obesidad ¹⁴⁰.

En un estudio publicado recientemente sobre una cohorte americana, se expone la asociación independiente del tratamiento antirretroviral con la probabilidad de hipertensión. En el análisis que realiza este grupo, relaciona el tratamiento con IP y con ITINN con la incidencia de hipertensión, aunque el grupo comparador son los pacientes *naïve* al tratamiento antirretroviral ⁵⁸.

En el entorno europeo, sobre la cohorte Agehiv se demuestra que los pacientes infectados por el VIH tienen mayor riesgo de hipertensión arterial que los no infectados, si bien esta relación disminuye al ajustar por el ratio cintura cadera. Entre los infectados, aquéllos expuestos a análogos de los nucleótidos en mono o biterapias, tuvieron más riesgo que los no infectados, especialmente la exposición a estavudina ¹⁴¹.

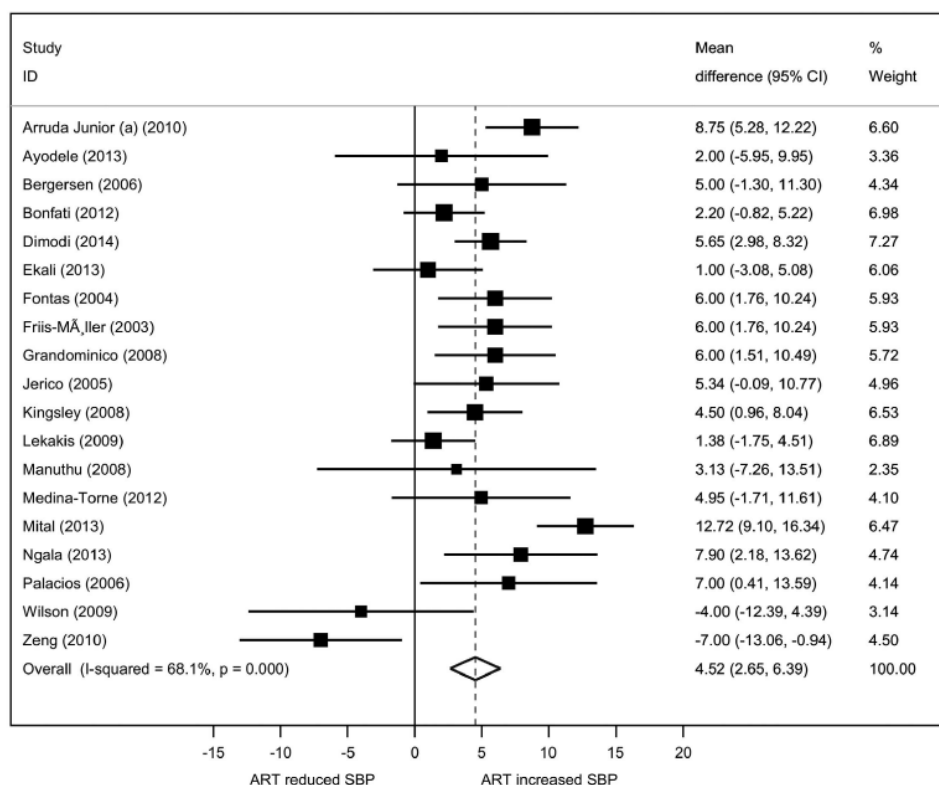


Gráfico 26. Extraído de Nduka et al. J Hum Hypertension 2016 ⁶⁹.

Los datos que extraen Nduka *et al.* en un reciente metanálisis parecen disipar las dudas inicialmente planteadas sobre la asociación entre la exposición al TAR y la aparición de hipertensión, si bien en este metanálisis predominan los estudios con controles sin tratamiento antirretroviral, lo que merece recalcar lo controvertida que resulta esa asociación dada la cantidad de confusores que pueden contribuir al aumento de la presión arterial una vez iniciado el tratamiento ⁶⁹.

En conclusión, la hipertensión sostenida no es mayor en la población VIH que en la población general (no hay datos sobre la hipertensión enmascarada, es decir,

diagnosticada por MAPA), pero en el caso de haber hipertensión en los pacientes con VIH, ésta se relaciona de forma independiente con el tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral, y como confirma la cohorte holandesa, con la exposición a análogos de los nucleótidos.

Tal y como se describe en la población general, los pacientes con cifras en el estrato normal-alto tuvieron más riesgo de HTAE ¹⁴²; en nuestro estudio el 67% de los individuos con prehipertensión tuvieron hipertensión enmascarada, mientras que el 33% de los pacientes con presión normal u óptima tuvieron HTAE, diferencia estadísticamente significativa. Aunque en nuestro trabajo se utilizó la clasificación de la ESC en lugar de la de la JNC, la cifra de la ESC es más específica ya que acota en cifras más altas la presión normal-alta. No obstante, esta clasificación puede hacer bajar la sensibilidad (hay que tener en cuenta que se encontró en los pacientes con presión normal y óptima un 33% de HTAE).

Como último dato relevante, cabe señalar que los pacientes con hipertensión enmascarada tuvieron el colesterol HDL más alto que los pacientes normotensos. Esta situación pudo estar en relación con variables confusoras, como el tabaquismo – más frecuente en los pacientes normotensos de nuestra cohorte – debido a que el tabaquismo se asocia inversamente con los niveles de HDL ¹⁴³. El tratamiento con estatinas, cuyo efecto sobre la elevación del colesterol HDL es discreto pero consistente, también fue más frecuente en los pacientes con hipertensión enmascarada, lo que podía haber contribuido parcialmente al aumento de dicha fracción de colesterol ¹⁴⁴. Otro posible factor confusor podía haber sido el tratamiento activo con fibratos ¹⁴⁵ por hipertrigliceridemia, pero ese dato no estaba recogido en la base. Además, se ha descrito en población general la relación entre prehipertensión e hipertensión sostenida con el incremento de HDL, sin encontrar un claro mecanismo fisiopatológico que subyazca ¹⁴⁶, y que de hecho se distancia de la teoría de que la hipertensión (enmascarada o sostenida) se asocia al síndrome metabólico causado por los antirretrovirales.

En el caso de los pacientes que fueron hipertensos en consulta, se conforma un grupo muy bien diferenciado, constituido por los pacientes con hipertensión de bata blanca. Este grupo se caracteriza por tener diabetes mellitus, tratamiento con antidiabéticos orales, tratamiento con estatinas y, de forma no significativa, lesión de órgano diana en el momento de la MAPA. Como en otras poblaciones, también hubo más mujeres en este grupo con respecto a la representación de este género en el resto de la cohorte, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Por otra parte, la presión arterial diastólica en consulta fue la que predijo en el grupo de hipertensos la presencia de hipertensión clínica aislada, debido a que fue significativamente menor que en los pacientes con hipertensión sostenida 87 mmHg (DS 8) vs. 93 mmHg (DS 7).

Las causas por la que los individuos con las características descritas tuvieron más hipertensión clínica aislada fueron estudiadas en profundidad, conduciendo incluso a la revisión de las historias clínicas de los pacientes con el fin de comprobar que la MAPA no se llevó a cabo bajo tratamiento antihipertensivo. Una de las posibles explicaciones de este efecto podría ser de nuevo un sesgo de selección. Motivado por el alto riesgo vascular, la presencia de diabetes y la coexistencia de un filtrado glomerular disminuido o proteinuria, el médico podría haber realizado una búsqueda activa de hipertensión en estos pacientes con respecto a otros individuos. Otra cuestión a debatir sería la idoneidad de la clasificación por MAPA de estos pacientes, dado que la condición de diabéticos en muchos de ellos exigiría como objetivo unos valores de presiones arteriales en la MAPA menores que para la población general, si bien estos umbrales no están claramente definidos. Lejos de elucubraciones encontramos la constancia de que en el estudio Ohasama, el 20% de los pacientes con hipertensión clínica aislada tenían alteración del metabolismo de la glucosa¹⁴⁷, considerándose estas alteraciones la base para el desarrollo posterior de la enfermedad. Por otra parte, la misma situación de hipertensión clínica aislada, evoluciona hasta en un 37 % de los casos a hipertensión sostenida ¹⁴⁸ por lo que las características de los individuos con hipertensión clínica aislada e hipertensión enmascarada podrían no ser tan diferentes. En definitiva, este grupo de pacientes con VIH de esta muestra en particular, la ausencia de una MAPA patológica con presión

arterial alta en la consulta podría orientar al clínico hacia un manejo menos agresivo de la presión arterial pero manteniendo la percepción de riesgo vascular y la vigilancia.

En cuanto a las diferencias encontradas en la historia del VIH, se encontró que los pacientes con hipertensión sostenida habían tenido menos contacto con inhibidores de la proteasa que los pacientes con HCA y, sin embargo, habían recibido en más ocasiones tratamiento con inhibidores de la integrasa. No existe una causa que explique este hallazgo, salvo que la percepción del riesgo vascular en los pacientes con hipertensión sostenida hubiera sido evidente a la hora de decidir el TAR, lo que hubiera conducido al clínico a elegir una familia de antirretrovirales con un perfil beneficioso sobre el RCV.

De manera general llama la atención que no se encontraran diferencias entre la clasificación de hipertensión por la MAPA y la lesión de órgano diana basal. Entendemos que esto ocurrió por dos razones, la primera porque el 25% de los pacientes tuvieron lesión de órgano diana en el momento de la MAPA pero en gran parte de los casos existían otros factores de riesgo para la misma, de hecho este grupo tenía una puntuación en las escalas de riesgo doble que los pacientes que los pacientes que se hicieron la MAPA por otro motivo independientemente del diagnóstico de hipertensión en consulta y tuvieron más tiempo de exposición a tenofovir, como algunas de las causas confusoras identificables. Otro de los motivos por los que no se encontraron diferencias fue que el rastreo de lesión de órgano diana en la muestra no fue sistemático, salvo el filtrado glomerular que fue medido en todos los pacientes. Setenta y cuatro pacientes tuvieron ECG basal, 65 pacientes muestra de orina para detección de microalbuminuria, 30 pacientes ecografía carotídea para el cálculo del grosor de íntima media (GIM) y solamente en 20 pacientes se había hecho el cálculo de la velocidad de onda de pulso. No se describe en el apartado resultados porque no hubo homogeneidad en la muestra, pero sorprendió que todos los pacientes con GIM carotídeo mayor de 0,9 o VOP mayor de 12 m/seg tuvieron algún otro órgano afectado (bien microalbuminuria, bien $FG < 60$, bien HVI por criterio electrocardiográfico).

7.3. IMPACTO DE LA MAPA EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO VASCULAR

Durante la introducción se disertó sobre los problemas existentes en la medida del riesgo vascular por las escalas tradicionales en los pacientes con VIH por lo que se postula que el uso de la MAPA puede mejorar la sensibilidad en el cálculo del riesgo sumado a las escalas ya existentes.

Debido a que las escalas no introducen la MAPA en su algoritmo porque el diagnóstico de hipertensión que utilizan es la presión en consulta, no es posible calcular en qué medida exacta este riesgo cambia una vez analizada la presión arterial por MAPA. Sin embargo, sí que pudimos calcular en qué grupo de pacientes (clasificado por las escalas de riesgo más habituales) existía discrepancia entre el resultado de la medida de la presión arterial en la consulta y la medida de la presión arterial por MAPA.

La información más relevante aportada en este trabajo es la relativa al impacto que el diagnóstico de la MAPA podría tener en la clasificación del riesgo vascular en los pacientes con VIH, ya que nuestros datos arrojan que entre el 48 y el 52% (dependiendo de la escala de riesgo utilizada) de los pacientes normotensos clasificados en los estratos de riesgo bajo y moderado, tendrían un riesgo vascular que estaría infraestimado. En cambio, estaría sobrestimado entre el 17-26% de los pacientes hipertensos con riesgo moderado y el 30-40% de los pacientes hipertensos clasificados en el estrato de riesgo alto. Si se analiza la proporción de pacientes con un diagnóstico distinto por la MAPA tanto en los pacientes inicialmente normotensos como en los hipertensos, entre el 25% y el 63% (dependiendo de la escala utilizada) de todos los pacientes con riesgo vascular bajo cambiarían su estimación del riesgo, siendo estas diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,001$).

En este sentido, hay un artículo en el que se describe precisamente la forma en la que el resultado de la MAPA modifica la escala de Framingham, concluyendo que los cambios que aporta no son significativos, si bien la media de la población en la que valida su algoritmo tiene una media de 70 años, con lo que el peso de la edad hace

modificarse muy ligeramente la puntuación al introducir el parámetro de la presión arterial ¹⁴⁹.

La hipótesis inicial era que los pacientes con riesgo intermedio podrían ser los más beneficiados desde el punto de vista clínico de la realización de esta prueba, en el sentido de que los resultados de la MAPA podrían facilitar la decisión del clínico sobre el abordaje del riesgo vascular. Sin embargo, dado que la mayoría de la muestra se clasificó dentro del estrato de bajo riesgo, las pruebas estadísticas concluyeron que en el estrato de riesgo bajo fue eficaz realizar la MAPA, mientras que no lo fue en el resto de estratos.

La mediana de las puntuaciones en las escalas de riesgo fue similar para las diferentes clasificaciones de presión arterial medidas por la MAPA, a excepción de la hipertensión clínica aislada, que al tener mayor porcentaje de diabéticos, tuvo un conteo más alto tanto en la escala de Framingham, como en SCORE y en Regicor. Medida por SCORE, también hubo diferencias significativas entre los pacientes con hipertensión sostenida y los pacientes con hipertensión enmascarada y normotensión. Los pacientes con hipertensión enmascarada tuvieron un riesgo vascular similar al de los normotensos, porque eran en mayor proporción dislipémicos - pero tratados con estatinas - y en menor proporción fumadores que los normotensos.

En cuanto a la variabilidad, se encontraron diferencias en la variabilidad de la presión arterial sistólica y también en los coeficientes de variación de la presión arterial sistólica (pero no la variabilidad ni el coeficiente de variación de la presión arterial diastólica) en los pacientes con riesgo bajo, que fueron significativamente diferentes a los pacientes con riesgo intermedio y con riesgo alto. Estos hallazgos aportan una mayor carga de riesgo a los pacientes con riesgo moderado y riesgo alto, previamente no descrita. Llama la atención que estas mismas diferencias no existieran al reclasificar a los pacientes mediante el SCORE, lo que parece indicar que la estratificación en bloques con esta escala da lugar a grupos más heterogéneos, al menos en cuanto a presión arterial, lo que no permite establecer diferencias.

7.4. IMPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MAPA EN EL PRONÓSTICO.

Durante un tiempo medio de seguimiento de 3,6 años, la aparición de eventos mayores fue escasa, siendo la incidencia de 0,83 eventos mayores /100 pacientes-año, y 0,47 eventos de causa vascular/100 pacientes-año. Según datos propios, la incidencia de ictus y/o infartos en el total de los pacientes en seguimiento del hospital de La Princesa fueron 0,32 eventos/100 pacientes año¹⁵⁰. En relación con otras cohortes, como por ejemplo la cohorte de veteranos estadounidense, la incidencia fue menor (0,56 eventos/100 pacientes/año)¹⁵¹. Si bien es verdad que estos pacientes tenían unas características particulares de riesgo, se había hecho sobre ellos la intervención diagnóstica y en muchos casos terapéutica para control del riesgo vascular.

Según los resultados que obtuvimos en el análisis de riesgos en la cohorte de pacientes, los resultados de la MAPA tuvieron repercusión sobre la aparición de eventos mayores, y también en el análisis combinado de los eventos menores y mayores. En la cohorte, la probabilidad de tener eventos mayores y/o menores no se relacionó con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica medidas en consulta, mientras que sí lo hicieron las presiones por la MAPA. En el análisis sobre el riesgo de eventos menores, la diabetes, la edad y el filtrado glomerular al diagnóstico fueron las variables que mostraron asociación, si bien los pacientes no estuvieron testados de forma sistemática para la aparición de LOD. Es decir, los parámetros que se midieron de forma sistemática fueron el filtrado glomerular y la microalbuminuria, ejemplos de enfermedad vascular subclínica sobre los que tienen particular impacto precisamente la edad y la diabetes, mientras que no se disponía de otros parámetros relacionados con la presión arterial de manera más consistente (como por ejemplo el ecocardiograma para medir la masa ventricular). En el análisis multivariante mediante regresión de Cox se objetivó una correlación independiente de los eventos mayores con las medidas aportadas por la MAPA. Pese a que de forma independiente la variabilidad de la presión arterial sistólica se relacionó con la probabilidad de aparición de eventos mayores, tal y como se había demostrado en población general, esta asociación no mantuvo la significación estadística tras el ajuste por factores de riesgo. Dado que no era el objetivo principal del estudio, ni éste estuvo diseñado para la

consecución del mismo, el hecho de que el tamaño muestral fuese pequeño y el tiempo de seguimiento corto, hace que estos resultados deban ser analizados con cautela.

En este análisis tampoco se calculó el impacto que el tratamiento antihipertensivo tuvo sobre los eventos, ya que no se disponía de datos sobre la adherencia ni sobre la consecución de objetivos una vez iniciado el mismo.

No se encontró relación de los eventos renales ni cardiovasculares con la exposición a tenofovir ni a abacavir, si bien este no era el objetivo inicial del estudio. Tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos del patrón circadiano sobre el pronóstico de los pacientes. Aunque la variabilidad de la presión arterial sistólica se relacionó con los eventos mayores, perdió la significación al entrar en el análisis multivariante no siendo capaz de aportar más información que la que arrojaban las escalas de riesgo conocidas.

La mediana de tiempo hasta la aparición del evento fue de 77 meses en el total de la muestra, si bien el tiempo libre de eventos fue menor para el grupo con HCA, lo que parece relacionado con la mayor representación de pacientes diabéticos en este grupo. No hubo diferencias en el *LogRank* entre los pacientes con NT, HTAE, HTS por lo que puede que la clasificación categórica de los pacientes mediante MAPA no sea suficientemente sensible para predecir el evento, entre otras causas (no haber ocurrido un suficiente número de eventos o potencial influencia del tratamiento antihipertensivo en la aparición de los mismos).

CONCLUSIONES



8. CONCLUSIONES

- La MAPA permite una valoración más precisa del riesgo vascular con respecto a la medida de la presión arterial en consulta en pacientes con VIH, dado que la medida de la presión arterial en consulta infraestima el riesgo vascular real de los pacientes clasificados como de bajo o moderado riesgo, según las escalas de riesgo vascular clásicas (Framingham, SCORE y Regicor). Por el contrario, la utilización de la medida de la presión arterial en consulta podría sobreestimar el riesgo vascular en pacientes VIH con diagnóstico de hipertensión, clasificados como de moderado-alto riesgo según estas escalas.
- La sensibilidad de la presión arterial medida en consulta para el diagnóstico de HTA fue del 58,3% y la especificidad del 68,2%. El grado de acuerdo entre la presión medida en consulta y la presión medida por MAPA para el diagnóstico de HTA fue bajo, con un índice kappa de 0,25.
- La MAPA permitió diagnosticar hipertensión enmascarada en un 26% de los pacientes, e hipertensión clínica aislada en un 12% de la cohorte VIH estudiada. Un 30% de los pacientes diagnosticados de hipertensión por MAPA presentaban hipertensión nocturna.
- La hipertensión enmascarada se relacionó con el tiempo de exposición a tratamiento antirretroviral. Los pacientes con prehipertensión tuvieron ocho veces más probabilidad de tener hipertensión enmascarada que los pacientes con la presión óptima o normal.
- Los pacientes con hipertensión clínica aislada tuvieron más diabetes mellitus, y más exposición a tratamiento antirretroviral que los pacientes con hipertensión

sostenida. La presión arterial diastólica elevada en consulta se relacionó con la probabilidad de tener hipertensión sostenida en la MAPA.

- El 43% de pacientes presentaron alteraciones del patrón circadiano. El 57% de los pacientes presentaron patrón “dipper”, el 38% “non-dipper” y el 4% “riser”.
- La variabilidad de la presión arterial medida por MAPA fue alta, particularmente la nocturna, en los sujetos hipertensos por MAPA y en aquellos con riesgo vascular alto. Su incremento se relacionó, de forma significativa en el análisis univariante, con la incidencia de eventos durante el seguimiento.
- Cinco pacientes tuvieron eventos mayores y se registraron 21 eventos menores durante una mediana de seguimiento de 3,7 años. La presión medida por MAPA, pero no la presión medida en consulta, se relacionó con la aparición de eventos, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | The top 10 causes of death. *WHO* Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. (Accessed: 3rd April 2017)
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond. Engl.* **385**, 117–171 (2015).
3. OMS | Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. *WHO* Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/es/>. (Accessed: 3rd April 2017)
4. OMS | Estadísticas sanitarias mundiales 2014. *WHO* Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/es/. (Accessed: 3rd April 2017)
5. Palella, F. J. *et al.* Increased mortality among publicly insured participants in the HIV Outpatient Study despite HAART treatment. *AIDS Lond. Engl.* **25**, 1865–1876 (2011).
6. Masur, H. *et al.* An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl. J. Med.* **305**, 1431–1438 (1981).
7. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **31**, 507–508, 513–514 (1982).
8. Barré-Sinoussi, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**, 868–871 (1983).
9. Gallo, R. C. *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**, 865–867 (1983).
10. Coffin, J. *et al.* Human immunodeficiency viruses. *Science* **232**, 697 (1986).
11. Pantaleo, G., Graziosi, C. & Fauci, A. S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* **328**, 327–335 (1993).

12. Fischl, M. A. *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* **317**, 185–191 (1987).
13. Palella, F. J. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* **338**, 853–860 (1998).
14. Panel de Expertos de GeSIDA / PNS. *Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.* (2017).
15. Palella, F. J. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* **338**, 853–860 (1998).
16. Palella, F. J. *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** **43**, 27–34 (2006).
17. Cheung, C. C. *et al.* Reductions in all-cause and cause-specific mortality among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy in British Columbia, Canada: 2001–2012. *HIV Med.* **17**, 694–701 (2016).
18. Zhu, H. *et al.* Decreasing excess mortality of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy: comparison with mortality in general population in China, 2003–2009. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** **63**, e150–157 (2013).
19. Delaugerre, C. *et al.* Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **60**, 463–472 (2015).
20. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.* (Department of Health and Human Services.).

21. Jens D. Lundgren, Jürgen K. Rockstroh, José M. Gatell & Hansjakob Furrer. EACS Guidelines. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. (Accessed: 3rd April 2017)
22. Bhaskaran, K. *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* **300**, 51–59 (2008).
23. Legarth, R. A. *et al.* Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** **71**, 213–218 (2016).
24. Mocroft, A. *et al.* Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** **55**, 262–270 (2010).
25. Flynn, T. E. & Bricker, L. A. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann. Intern. Med.* **131**, 548 (1999).
26. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **50**, 1387–1396 (2010).
27. Triant, V. A., Lee, H., Hadigan, C. & Grinspoon, S. K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 2506–2512 (2007).
28. Lang, S. *et al.* Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS Lond. Engl.* **24**, 1228–1230 (2010).
29. Freiberg, M. S. *et al.* HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* **173**, 614–622 (2013).
30. Sico, J. J. *et al.* HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology* **84**, 1933–1940 (2015).
31. Benjamin, L. A. *et al.* HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: A case-control study. *Neurology* **86**, 324–333 (2016).
32. Friis-Møller, N. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1993–2003 (2003).

33. Worm, S. W. *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J. Infect. Dis.* **201**, 318–330 (2010).
34. Bavinger, C. *et al.* Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* **8**, e59551 (2013).
35. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2283–2296 (2006).
36. Ticona, E. *et al.* Biomarkers of inflammation in HIV-infected Peruvian men and women before and during suppressive antiretroviral therapy. *AIDS Lond. Engl.* **29**, 1617–1622 (2015).
37. Siedner, M. J. *et al.* Persistent Immune Activation and Carotid Atherosclerosis in HIV-Infected Ugandans Receiving Antiretroviral Therapy. *J. Infect. Dis.* **213**, 370–378 (2016).
38. Klein, D., Hurley, L. B., Quesenberry, C. P. & Sidney, S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999 30**, 471–477 (2002).
39. Rhew, D. C., Bernal, M., Aguilar, D., Iloeje, U. & Goetz, M. B. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **37**, 959–972 (2003).
40. Brothers, C. H. *et al.* Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999 51**, 20–28 (2009).
41. Young, J. *et al.* Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999 69**, 413–421 (2015).
42. Palella, F. J. *et al.* Inflammatory biomarkers and abacavir use in the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Lond. Engl.* **24**, 1657–1665 (2010).
43. Esplugues, J. V. *et al.* Interference with purinergic signalling: an explanation for the cardiovascular effect of abacavir? *AIDS Lond. Engl.* **30**, 1341–1351 (2016).

44. Marcus, J. L. *et al.* Use of Abacavir and Risk of Cardiovascular Disease Among HIV-Infected Individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 **71**, 413–419 (2016).
45. Feingold, K. R. & Grunfeld, C. in *Endotext* (eds. De Groot, L. J. *et al.*) (MDText.com, Inc., 2000).
46. Egaña-Gorroño, L. *et al.* Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS Lond. Engl.* **27**, 529–538 (2013).
47. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification | About-this-guideline | Guidance and guidelines | NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/about-this-guideline>. (Accessed: 3rd April 2017)
48. Nduka, C., Sarki, A., Uthman, O. & Stranges, S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **199**, 307–318 (2015).
49. Fontas, E. *et al.* Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J. Infect. Dis.* **189**, 1056–1074 (2004).
50. Thamrongwonglert, P., Chetchotisakd, P., Anunnatsiri, S. & Mootsikapun, P. Improvement of lipid profiles when switching from efavirenz to rilpivirine in HIV-infected patients with dyslipidemia. *HIV Clin. Trials* **17**, 12–16 (2016).
51. Carr, A., Samaras, K., Chisholm, D. J. & Cooper, D. A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet Lond. Engl.* **351**, 1881–1883 (1998).
52. Quercia, R., Roberts, J., Martin-Carpenter, L. & Zala, C. Comparative changes of lipid levels in treatment-naïve, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin. Drug Investig.* **35**, 211–219 (2015).
53. Masiá, M. *et al.* [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **30**, 517–527 (2012).

54. Palomo, L. *et al.* Cardiovascular risk factors, lifestyle, and social determinants: a cross-sectional population study. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* **64**, e627-633 (2014).
55. Jericó, C. *et al.* Hypertension in HIV-infected patients: prevalence and related factors. *Am. J. Hypertens.* **18**, 1396–1401 (2005).
56. Asiki, G. *et al.* Prevalence of dyslipidaemia and associated risk factors in a rural population in South-Western Uganda: a community based survey. *PloS One* **10**, e0126166 (2015).
57. Smit, M. *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* **15**, 810–818 (2015).
58. Tripathi, A. *et al.* Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **31**, 1185–1193 (2014).
59. Petoumenos, K. *et al.* Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J. Int. AIDS Soc.* **15**, 17426 (2012).
60. Galli, L. *et al.* Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur. J. Epidemiol.* **27**, 657–665 (2012).
61. Rasmussen, L. D. *et al.* Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **60**, 1415–1423 (2015).
62. Abraham, A. G. *et al.* End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **60**, 941–949 (2015).
63. Dufouil, C. *et al.* Diabetes and cognitive decline in a French cohort of patients infected with HIV-1. *Neurology* **85**, 1065–1073 (2015).
64. Kelly, S. G. *et al.* Associations between Tobacco, Alcohol, and Drug Use with Coronary Artery Plaque among HIV-Infected and Uninfected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PloS One* **11**, e0147822 (2016).
65. Fitch, K. V. *et al.* Effects of aging and smoking on carotid intima-media thickness in HIV-infection. *AIDS Lond. Engl.* **27**, 49–57 (2013).

66. Gazzaruso, C. *et al.* Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Hypertens.* **21**, 1377–1382 (2003).
67. Baekken, M., Os, I., Sandvik, L. & Oektedalen, O. Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J. Hypertens.* **26**, 2126–2133 (2008).
68. De Socio, G. V. *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. *Am. J. Hypertens.* **27**, 222–228 (2014).
69. Nduka, C. U., Stranges, S., Sarki, A. M., Kimani, P. K. & Uthman, O. A. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* **30**, 355–362 (2016).
70. Okeke, N. L., Davy, T., Eron, J. J. & Napravnik, S. Hypertension Among HIV-infected Patients in Clinical Care, 1996–2013. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **63**, 242–248 (2016).
71. van Leuven, S. I. *et al.* Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **47**, 3–7 (2008).
72. Kuller, L. H. *et al.* Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* **5**, e203 (2008).
73. Kestens, L. *et al.* Expression of activation antigens, HLA-DR and CD38, on CD8 lymphocytes during HIV-1 infection. *AIDS Lond. Engl.* **6**, 793–797 (1992).
74. Karim, R. *et al.* Association of HIV clinical disease progression with profiles of early immune activation: results from a cluster analysis approach. *AIDS Lond. Engl.* **27**, 1473–1481 (2013).
75. Appay, V. & Kelleher, A. D. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS* **11**, 242–249 (2016).
76. Dinh, D. M. *et al.* Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J. Infect. Dis.* **211**, 19–27 (2015).

77. Landay, A. *et al.* Evidence of ongoing immune reconstitution in subjects with sustained viral suppression following 6 years of lopinavir-ritonavir treatment. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **44**, 749–754 (2007).
78. Wilson, P. W. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* **97**, 1837–1847 (1998).
79. *ASCVD Risk Estimator*. (2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk and the 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.).
80. Marín R *et al.* Capítulo III: Estratificación y valoración del riesgo cardiovascular. *Guía Esp. Hipertens. Arter. 2005* **22**, 3–8 (2015).
81. Ramos, R. *et al.* [Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]. *Med. Clin. (Barc.)* **121**, 521–526 (2003).
82. Knobel, H. *et al.* Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDs* **21**, 452–457 (2007).
83. Law, M. G. *et al.* The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med.* **7**, 218–230 (2006).
84. Rigshospitalet, University of Copenhagen. CHIP.DK > Tools & Standards > Clinical risk scores. Available at: <http://www.cphiv.dk/Tools>. (Accessed: 3rd April 2017)
85. Estrada *et al.* Tablas de riesgo coronario a 10 años COMVIH-COR. Available at: http://www.regicor.org/media/upload/pdf/taules_comvih_cor_def_editora_44_12_1.pdf. (Accessed: 3rd April 2017)
86. de Sida, G. de E. DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE ALTERACIONES METABÓLICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

87. Julián Olalla Sierra, M. José Galindo Puerto, Carmen Suárez Fernández & Ana Gómez Berrocal. Módulo 2: Paciente con Infección por VIH. Protocolos SEMI en Riesgo Vascular (edición 2016). Available at: <https://www.fesemi.org/publicaciones/protocolos-semi-en-riesgo-vascular-edicion-2016>. (Accessed: 3rd April 2017)
88. Catapano, A. L. *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* **37**, 2999–3058 (2016).
89. Mercié, P. *et al.* Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann. Med.* **34**, 55–63 (2002).
90. Protogerou, A. D. *et al.* The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PloS One* **10**, e0132307 (2015).
91. Echeverría, P. *et al.* Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **65**, 50–56 (2014).
92. Kingsley, L. A. *et al.* Incidence and progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS Lond. Engl.* **29**, 2427–2434 (2015).
93. Pombo, M. *et al.* Left ventricular hypertrophy detected by echocardiography in HIV-infected patients. *Eur. J. Intern. Med.* **24**, 558–561 (2013).
94. Hadigan, C. *et al.* Microalbuminuria in HIV disease. *Am. J. Nephrol.* **37**, 443–451 (2013).
95. O'Donnell, M. J. *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond. Engl.* **388**, 761–775 (2016).
96. Coca, A. *et al.* Automedida de la presión arterial. Documento de Consenso Español 2007. *Hipertens. Riesgo Vasc.* **24**, 70–83 (2007).
97. Hansen, T. W. *et al.* Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J. Hypertens.* **25**, 1554–1564 (2007).

98. Shimbo, D., Abdalla, M., Falzon, L., Townsend, R. R. & Muntner, P. Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* **163**, 691 (2015).
99. Ohkubo, T. *et al.* Prognosis of 'masked' hypertension and 'white-coat' hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 508–515 (2005).
100. Asayama, K. *et al.* Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **64**, 935–942 (2014).
101. Redmond, N. *et al.* Prevalence of Masked Hypertension and Its Association With Subclinical Cardiovascular Disease in African Americans: Results From the Jackson Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, e002284 (2016).
102. Tientcheu, D. *et al.* Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 2159–2169 (2015).
103. Hermida, R. C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol. Int.* **24**, 749–775 (2007).
104. Fagard, R. H. *et al.* Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **51**, 55–61 (2008).
105. Leoncini, G., Viazzi, F., Storace, G., Deferrari, G. & Pontremoli, R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **27**, 663–670 (2013).
106. Kent, S. T. *et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Individuals with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **11**, e0148920 (2016).
107. A. Gómez Berrocal, D. Abad Pérez, M. Manzano Luque, J. Sanz Sanz & C. Suárez Fernández. A-24 PREVALENCIA DE HTA ENMASCARADA EN PACIENTES CON VIH. in

108. Nuernberg, M. *et al.* 1B.08: USEFULNESS OF 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN PEOPLE LIVING WITH HIV. *J. Hypertens.* **33 Suppl 1**, e7 (2015).
109. Ware, L. J. *et al.* Masked Hypertension in Low-Income South African Adults. *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn* **18**, 396–404 (2016).
110. Calculadora de Nefrología y Fórmulas | Sociedad Española de Nefrología. Available at: <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=26>. (Accessed: 3rd April 2017)
111. Mancia, G. *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* **25**, 1105–1187 (2007).
112. Parati, G. *et al.* European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* **32**, 1359–1366 (2014).
113. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **39**, S1-266 (2002).
114. Gutierrez-Liarte, A. *et al.* Resistance mutations in protease gene at baseline are not related to virological failure in patients treated with darunavir/ritonavir monotherapy. *J. Int. AIDS Soc.* **17**, 19760 (2014).
115. R. Cobo, I. Suarez, V. Andreozzi & P. Domingo. P-015 Evolution of cardiovascular and renal comorbidities and related risk factors in HIV-infected patients from the Spanish VACH cohort: cross-sectional analysis in 2010 and 2014. in
116. Navarro, G. *et al.* HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *J. Infect.* **57**, 64–71 (2008).
117. Nüesch, R. *et al.* Risk of cardiovascular events and blood pressure control in hypertensive HIV-infected patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** **62**, 396–404 (2013).

118. Armah, K. A. *et al.* Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **58**, 121–129 (2014).
119. Serrano-Villar, S. *et al.* The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med.* **15**, 40–49 (2014).
120. Pereira, S. A. *et al.* Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 891–897 (2009).
121. Conen, D. & Bamberg, F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis: *J. Hypertens.* **26**, 1290–1299 (2008).
122. Schwartz, J. E. *et al.* Clinic Blood Pressure Underestimates Ambulatory Blood Pressure in an Untreated Employer-Based US Population: Results From the Masked Hypertension Study. *Circulation* **134**, 1794–1807 (2016).
123. Manner, I. W., Baekken, M., Oektedalen, O., Sandvik, L. & Os, I. Effect of HIV duration on ambulatory blood pressure in HIV-infected individuals with high office blood pressure. *Blood Press.* **19**, 188–195 (2010).
124. Bernardino, J. I. *et al.* Hypertension and isolated office hypertension in HIV-infected patients determined by ambulatory blood pressure monitoring: prevalence and risk factors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999* **58**, 54–59 (2011).
125. Tornero, C., Ventura, A. & Mafe, M. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en el paciente VIH. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* **28**, 664–665 (2010).
126. Sierra, C. *et al.* [Ambulatory blood pressure monitoring (CABPM): clinical characteristics of 31,530 patients]. *Med. Clin. (Barc.)* **129**, 1–5 (2007).
127. Gorostidi, M., Vinyoles, E., Banegas, J. R. & de la Sierra, A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hypertens.* **38**, 1–7 (2015).
128. Cuspidi, C. *et al.* Is white-coat hypertension a risk factor for carotid atherosclerosis? A review and meta-analysis. *Blood Press. Monit.* **20**, 57–63 (2015).

129. Mancia, G., Facchetti, R., Bombelli, M., Grassi, G. & Sega, R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **47**, 846–853 (2006).
130. Schutte, A. E. *et al.* 6A.08: HIGH FREQUENCY OF MASKED HYPERTENSION AND ASSOCIATED ARTERIAL STIFFNESS IN AFRICANS. *J. Hypertens.* **33 Suppl 1**, e75 (2015).
131. Wang, Y. C. *et al.* Prevalence of Masked Hypertension Among US Adults With Nonelevated Clinic Blood Pressure. *Am. J. Epidemiol.* (2017). doi:10.1093/aje/kww237
132. Papadopoulos, D. P. & Makris, T. K. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn* **9**, 956–963 (2007).
133. Baekken, M., Os, I., Stenehjem, A., Sandvik, L. & Oektedalen, O. Association between HIV infection and attenuated diurnal blood pressure rhythm in untreated hypertensive individuals. *HIV Med.* **10**, 44–52 (2009).
134. Schillaci, G. *et al.* Symmetric ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure in HIV infection: results of a nationwide cross-sectional study. *J. Hypertens.* **31**, 560–567; discussion 567 (2013).
135. Brotman, D. J., Davidson, M. B., Boumitri, M. & Vidt, D. G. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am. J. Hypertens.* **21**, 92–97 (2008).
136. Li, Y. & Wang, J.-G. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **61**, 278–283 (2013).
137. Palatini, P. *et al.* Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **64**, 487–493 (2014).
138. Printable Interaction Charts. Available at: http://www.hiv-druginteractions.org/printable_charts.
139. Franklin, S. S., O'Brien, E. & Staessen, J. A. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur. Heart J.* (2016). doi:10.1093/eurheartj/ehw502

140. Hejazi, N., Huang, M. S. L., Lin, K. G. & Choong, L. C. K. Hypertension among HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Malaysia. *Glob. J. Health Sci.* **6**, 58–71 (2013).
141. van Zoest, R. A. *et al.* Higher Prevalence of Hypertension in HIV-1-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Changes in Body Composition and Prior Stavudine Exposure. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **63**, 205–213 (2016).
142. Brguljan-Hitij, J. *et al.* Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. *Am. J. Hypertens.* **27**, 956–965 (2014).
143. März, W. *et al.* HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* (2017). doi:10.1007/s00392-017-1106-1
144. McTaggart, F. & Jones, P. Effects of Statins on High-Density Lipoproteins: A Potential Contribution to Cardiovascular Benefit. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **22**, 321–338 (2008).
145. Keene, D., Price, C., Shun-Shin, M. J. & Francis, D. P. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* **349**, g4379–g4379 (2014).
146. Kawamoto, R. *et al.* Increased high-density lipoprotein cholesterol is associated with a high prevalence of pre-hypertension and hypertension in community-dwelling persons. *Endocrine* **42**, 321–328 (2012).
147. Hosaka, M. *et al.* Relationship of dysregulation of glucose metabolism with white-coat hypertension: the Ohasama study. *Hypertens. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hypertens.* **33**, 937–943 (2010).
148. Verdecchia, null *et al.* Identification of subjects with white-coat hypertension and persistently normal ambulatory blood pressure. *Blood Press. Monit.* **1**, 217–222 (1996).
149. Bell, K. J. L. *et al.* Ambulatory blood pressure adds little to Framingham Risk Score for the primary prevention of cardiovascular disease in older men: secondary analysis of observational study data. *BMJ Open* **4**, e006044 (2014).
150. E. Díaz de Mayorga Muñoz & A. Gómez Berrocal. Comunicación I/H-031 Eventos cardiovasculares en pacientes vih: ¿deberíamos aprender a predecirlos mejor? in (2013).

151. Desai, M. *et al.* Risk of Cardiovascular Events Associated With Current Exposure to HIV Antiretroviral Therapies in a US Veteran Population. *Clin. Infect. Dis.* **61**, 445–452 (2015).